

Université de Sherbrooke

**Évaluation de l'influence des maladies chroniques sur le niveau
de la troponine T cardiaque hypersensible chez les patients âgés
en l'absence de syndrome coronarien aigu**

Par
Yahya Ahmed Mosbah
Programme de Gériologie

Mémoire présenté à la Faculté des Lettres et Sciences Humaines en vue de l'obtention du
grade de maître ès sciences (M. Sc.) en Gériologie

Sherbrooke, Québec, Canada
Octobre, 2020

Membres du jury d'évaluation

Pr Abdelouahed Khalil, Ph. D., directeur de recherche,
Département de médecine, Université de Sherbrooke

Pr Tamas Fülöp, M.D., Ph. D., Co-directeur, Département de
médecine, Université de Sherbrooke

Pre Véronique Provencher, Ph. D., évaluatrice interne, Faculté de
médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Pr Hicham Berrougui, Ph. D., évaluateur externe, Faculté des
sciences polydisciplinaires, Université de Beni Mellal

Yahya Ahmed Mosbah, 2020

SOMMAIRE

Évaluation de l'influence des maladies chroniques sur le niveau de la troponine T cardiaque hypersensible chez les patients âgés en l'absence de syndrome coronarien aigu

Par

Yahya Ahmed Mosbah
Programme de Gériontologie

Mémoire présenté à la Faculté des Lettres et Sciences Humaines en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.) en Gériontologie, Faculté des Lettres et Sciences Humaines, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1K 2R1

Introduction : Le vieillissement de la population est associé à un risque accru de pathologies chroniques essentiellement cardiovasculaires. En effet, les pathologies cardiovasculaires dont le syndrome coronarien aigu (SCA) est un sous-ensemble représentant la principale cause d'élévation de troponine dans cette tranche d'âge. L'explication de l'augmentation du niveau de troponine chez les personnes âgées est difficile à déterminer. Ce dilemme peut être dû à l'interaction entre le processus de vieillissement et les comorbidités sous-jacentes qui sont susceptibles de modifier le pronostic vital et fonctionnel de ce processus. Il n'est donc pas clair si les niveaux sériques élevés de cTnT-hs sont imputables à ce fardeau plus élevé de comorbidités, ou à un phénomène lié à l'âge. Cette nuance a engendré une divergence/manque de concordance entre les études recensées. La plupart ont attribué l'augmentation de cTnT-hs au processus du vieillissement, alors que d'autres ont montré que le vieillissement influence peu cette augmentation. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas de recherches ayant cherché à déterminer le lien entre le type de comorbidités et le niveau sérique de cTnT-hs chez les patients âgés en l'absence de SCA.

Objectif : Cette étude vise à étudier l'association entre le type de maladies chroniques et le niveau de cTnT-hs chez les patients âgés en l'absence de SCA.

Méthodologie : Une étude de cohorte longitudinale non expérimentale, rétrospective a été menée pour évaluer les dossiers de 8622 patients gériatriques (≥ 65 ans). Les taux de cTnT-hs des patients avaient été mesurés en série pour exclure le syndrome coronarien aigu. L'ensemble de données a été divisé en deux groupes en fonction de la présence de comorbidité individuelle (0 et 1) et de cTnT-hs (≤ 14 ng/L = 0 et >14 ng/L = 1). Nos résultats montrent que la probabilité de connaître des niveaux élevés de cTnT-hs était liée à la présence de comorbidités indépendamment du nombre de comorbidités ($P < 0,0001$). Les coefficients de régression (β) associés au sexe (féminin, -0,46), au cancer (-0,24), à l'anémie (0,22), au diabète sucré (0,25), la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (0,30), à la cardiomyopathie (0,63), à l'âge (0,64), et à l'insuffisance rénale (IR) (0,71), a indiqué qu'il y avait une association significative entre ces comorbidités et des niveaux élevés de cTnT-hs ($P < 0,001$). La courbe ROC pour la modélisation prédictive a été estimée à 71% ($P < 0,0001$). **Conclusion :** Bien que la corrélation entre les comorbidités et les niveaux de cTnT-hs avait été suggérée par certaines études, aucune d'entre elles n'a montré la prévalence de ces comorbidités sur les seuils de troponines. Nos résultats montrent que les niveaux élevés de cTnT-hs étaient associés respectivement à IR, cardiomyopathie, BPCO, Diabète, anémie et cancer chez les patients âgés sans SCA. Nous suggérons l'élaboration de lignes directrices permettant d'évaluer avec précision l'élévation de cTnT-hs chez les patients gériatriques.

Mots clés : Personne âgées, comorbidités, cTnT-hs

SUMMARY

Évaluation de l'influence des maladies chroniques sur le niveau de la troponine T cardiaque hypersensible chez les patients âgés en l'absence de syndrome coronarien aigu

By
Yahya Ahmed Mosbah
Gerontology Program

Thesis presented at the Faculty of Letters and Human Sciences for the obtention of Master degree diploma maitre ès sciences (M.Sc.) in Gerontology, Faculty of Letters and Human Sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada, J1K 2R1

The aging of the population is associated with an increased risk of chronic pathologies, mainly cardiovascular. Indeed, cardiovascular pathologies of which acute coronary syndrome (ACS) is a subset represent the main cause of troponin elevation in this age group.

The explanation for the increased serum cTnT-hs level in the elderly remains difficult to determine. This dilemma may be due to the interplay between the aging process and the underlying co-morbidities that are likely to alter the vital and functional prognosis of this process. It is therefore not clear whether the elevated serum cTnT-hs levels are attributable to this increased burden of comorbidities, or to an age-related phenomenon. This nuance has generated a dis-congruence in the literature. Most studies have attributed the increase in cTnT-hs to the aging process, while others have shown that aging barely influences this increase. However, to our knowledge, there is no research that has investigated the relationship between the type of co-morbidities and serum cTnT-hs level in elderly patients without ACS.

Our objectives are to investigate the association between the type of chronic disease and the serum level of cTnT-hs in elderly patients without ACS.

A non-experimental, retrospective longitudinal cohort study was adopted to evaluate the charts of 6822 geriatric patients (≥ 65 years of age). Patients' cTnT-hs levels were measured serially to exclude acute coronary syndrome. The dataset was divided into two groups based on the levels of individual comorbidity (0 and 1) and cTnT-hs ($\leq 14\text{ng/L}$ = 0 and $> 14\text{ng/L}$ = 1). Our results show that the likelihood of experiencing elevated cTnT-hs levels was related to the presence of comorbidities independent of the number of comorbidities ($P < 0.0001$). The regression coefficients (β) associated with age (0.64), sex (female, -0.46), cancer (-0.24), anemia (0.22), cardiomyopathy (0.63), diabetes mellitus (0.25), IR (0.71) and COPD (0.30) indicated that there was a significant association between certain comorbidities and elevated levels of cTnT-hs ($P < 0.001$).

In conclusion, the elevated cTnT-hs levels were mainly associated with IR, CM, COPD, Diabetes, cancer and anemia in elderly patients without ACS. We suggest that the development of guidelines to accurately assess elevation of cTnT-hs in geriatric patients is clinically important.

Key words: Elderly person, comorbidities, cTnT-hs

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	viii
REMERCIEMENTS.....	ix
I. Premier chapitre : Contexte théorique.....	1
1.1 Introduction générale.....	1
1.2 Recension des écrits.....	8
1.3 Question de recherche, objectifs et hypothèse.....	32
II. Deuxième chapitre : Matériels et Méthodes.....	33
2.1 Dispositif de recherche :.....	33
2.2 Population étudiée :.....	33
2.3 Stratégies de recrutement:.....	34
2.4 Variables de l'étude:.....	34
2.5 Considération éthiques :.....	35
2.6 Analyses statistiques :.....	35
III. Troisième chapitre : Résultats.....	36
3.1 Description de la population générale.....	36
3.2 Description du niveau de troponine en fonction de l'âge.....	38
3.3 Description des comorbidités.....	39
3.4 Distribution du niveau de troponine en fonction des comorbidités et de sexe.....	41
3.5 Effet des comorbidités et les facteurs de confusion sur le niveau de cTnT-hs.....	45
IV. Quatrième chapitre : Discussion.....	56
V. Cinquième chapitre : Conclusion.....	59
Références.....	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. La distribution de l'âge et les niveaux de cTnT-hs	36
Tableau 2. Le résultat de Khi carré (χ^2) et de test exact du Fisher pour chaque comorbidité en fonction de niveau cTnT-hs.....	46
Tableau 3. Le rapport de cote pour chaque comorbidité.....	48
Tableau 4. Le rapport de cote pour chaque facteur de confusion	50
Tableau 5. Coefficients de régression logistique multiple des comorbidités	52
Tableau 6. Coefficients de régression logistique multiple réduits des comorbidités	54
Tableau 7. Matrice de confusion pour le 70% de notre échantillon, c'est-à-dire N = 4775 ...	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Population âgée de 60 à 79 ans et de 80 ans ou plus par groupe de développement, 2000, 2015, 2030 et 2050. Perspectives de la population mondiale: la révision de 2015.....	1
Figure 2. Age moyen observé (1971 à 2009) et projeté (2010 à 2061) selon trois scénarios au Canada.....	3
Figure 3. Distribution en pourcentage des cinq principales causes de décès au Canada 2012 ..	5
Figure 4. Organisation des sarcomères	17
Figure 5. La contraction musculaire	19
Figure 6. Libération des troponines cardiaques dans l'infarctus du myocarde	24
Figure 7. Le sarcomère cardiaque montrant les sites où la troponine T et I sont actives.....	25
Figure 8. La distribution normale de cTnT hypersensible, Test d'Anderson-Darling, $\alpha < 0,01$	37
Figure 9. Boxplot pour la variable d'âge en fonction de sexe et cTnT-hs	38
Figure 10. La proportion de chaque comorbidité en fonction de chaque groupe d'âge	40
Figure 11. Proportion des hommes en fonction de cTnT-hs pour chaque comorbidité	42
Figure 12. Proportion des femmes en fonction de cTnT-hs pour chaque comorbidité.....	44

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CM : Cardiomyopathie

CK : La créatine kinase

cTn : troponine cardiaque

cTnT: Troponine cardiaque T

cTnT-hs: Troponine cardiaque T hypersensible

cTnI: Troponine cardiaque I

cTnI-hs: Troponine cardiaque I hypersensible

EP : Embolie pulmonaire

IDM: Infarctus de myocarde

NSTEMI : Infarctus du myocarde avec un sous décalage du segment ST

IR : Insuffisance rénale

HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne

HTA : Hypertension artérielle

HTP: Hypertension pulmonaire

HPC : Hypertension pulmonaire chronique

MVA : Maladie vasculaire athérosclérotique

MB (CK-MB) : La créatine kinase

ONU : Organisation des Nations Unies

SCA : Syndrome coronarien aigu

REMERCIEMENTS

Je remercie toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont attribué à l'aboutissement de ce travail de mémoire. Je remercie énormément mon directeur de recherche professeur Abdelouahed Khalil et mon codirecteur docteur Tamàs Fülöp, pour m'avoir accueilli et fourni un cadre particulièrement favorable pour entreprendre et mener à bien ce travail. Je les remercie aussi, pour m'avoir transmis une partie de leur savoir dans les maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées. Leur disponibilité, leurs précieux conseils et leur aide pour la réalisation de ce travail ont représenté des facteurs essentiels de la réussite de ce travail de mémoire. Je leur suis particulièrement reconnaissant de la confiance dont ils m'ont témoigné durant ces années.

Je tiens remercier Monsieur Seyed Mahdi Sédighi pour son implication dans le projet, son enthousiasme et sa sympathie.

J'exprime mes vifs remerciements aux membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Je ne saurais terminer sans exprimer mes remerciements les plus sincères à tous mes professeurs de l'Université de Sherbrooke qui m'ont fourni une bonne formation tout au long de mon cursus universitaire pour être toujours motivé à l'égard de la réalisation de mon travail.

D'une manière plus personnelle, je remercie mes chers parents Fethi Salem et Feten, à qui je dois tout et qui ont fait beaucoup de sacrifices au cours de ces longues années d'études et grâce à leur soutien et encouragement, ils m'ont permis de vivre ces années d'études avec sérénité.

Je remercie mes frères Dhia et Tejeddine, et ma soeur Fatma, en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde. Je remercie Monsieur Ridha pour son soutien. Enfin, je remercie mes amis pour votre encouragement et pour votre dévouement.

I. Premier chapitre : Contexte théorique

1.1 Introduction générale

Le vieillissement de la population posera un important enjeu de santé publique au cours des prochaines décennies. Selon l'estimation de l'Organisation des Nations Unies (ONU), la proportion de la population mondiale âgée représentera 20% de la population mondiale en 2050 (ONU, 2017). C'est la tranche d'âge de 80 ans et plus connaîtra la plus grande augmentation, passant de 125 millions en 2015 à 434 millions en 2050 (ONU, 2015). Le vieillissement de la population varie d'un pays à un autre, bien qu'il connaisse une augmentation plus marquée dans les pays développés. Dans ces pays, le nombre des personnes âgées estimé à 299 millions en 2015 atteindra 375 millions en 2030 (ONU, 2015). Le diagramme ci-dessous montre le nombre des personnes âgées selon les pays.

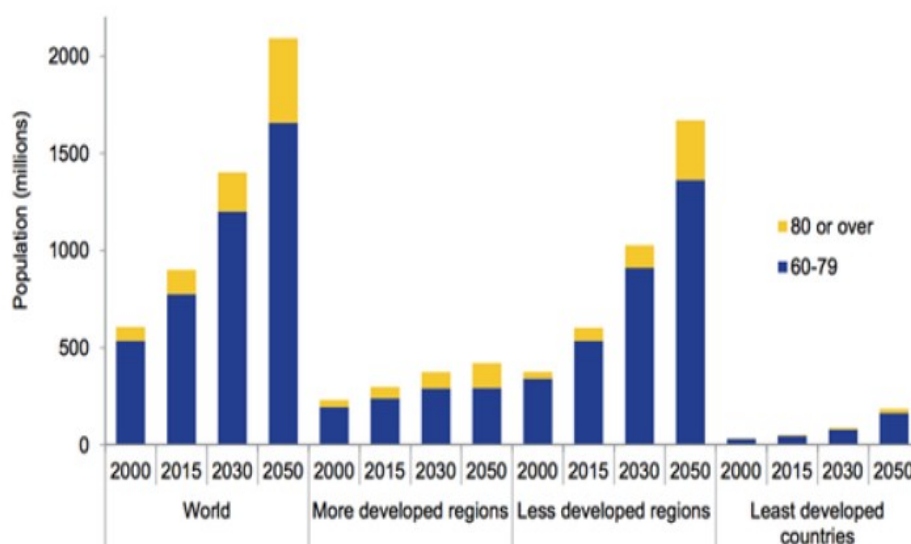


Figure 1. Population âgée de 60 à 79 ans et de 80 ans ou plus par groupe de développement, 2000, 2015, 2030 et 2050. Perspectives de la population mondiale : la révision de 2015.

Le nombre des personnes âgées de 60 ans et plus, est assujéti à une importante hausse dans le monde. Cette hausse est plus marquée dans les pays les plus développés. Empruntée de www.un.org/desa avec l'autorisation de l'Agence des affaires démographiques | Division de la population | Département des affaires économiques et sociales, Nations Unies.

Le Canada, et plus particulièrement le Québec, n'échappent pas de à cette tendance. Selon Statistique Canada (2015), la population âgée canadienne constituera le 1/4 de la population canadienne en 2055. Le diagramme ci-dessous montre la projection de personnes âgées canadiennes.

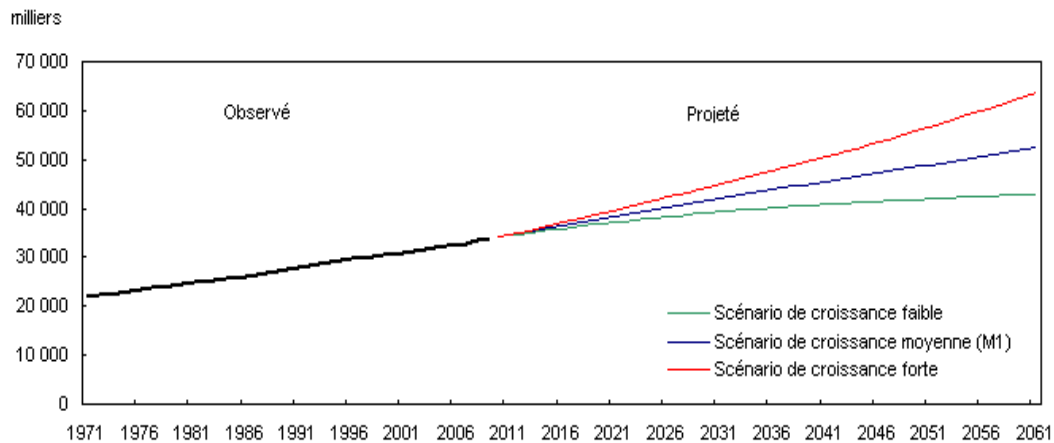


Figure 2. Age moyen observé (1971 à 2009) et projeté (2010 à 2061) selon trois scénarios au Canada.

Selon les projections démographiques en 2061, comparativement à la population canadienne vieillissante observée en 2009, ce nombre subira 3 scénarios, soit une croissance forte (rouge), ou moyenne (bleu) ou faible (verte). Empruntée de www.statcan.gc.ca avec l'autorisation de Service de renseignements statistiques, Statistique Canada, Gouvernement du Canada.

Cette tendance a été observée aussi au Québec. Selon l'institut de la statistique de Québec (2014), la proportion de personnes âgées va augmenter de 15,7% en 2015 à 28,5% en 2061.

L'enjeu de santé publique posé par le vieillissement réside spécifiquement au niveau économique et sanitaire. Sur le plan sanitaire, l'avancée de l'âge ne s'accompagne pas seulement d'une altération des capacités physiques et cognitives liée au vieillissement normal, mais aussi par une augmentation de la prévalence de maladies aiguës et chroniques. Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la première cause de mortalité au monde et la deuxième cause au Canada comme l'illustre bien la figure ci-dessous.

Groupe d'âge : 65 ans et plus
Nombre de décès = 193 737

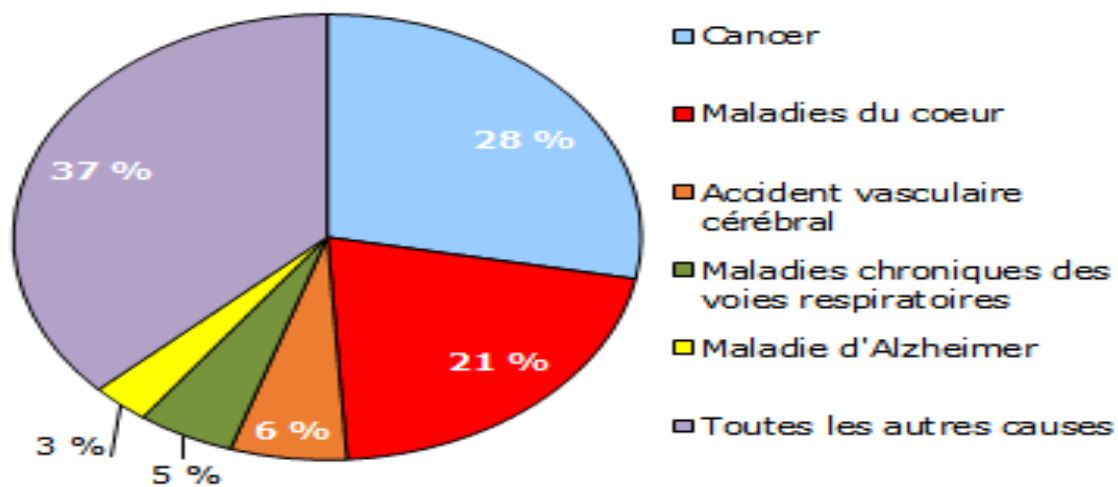


Figure 3. Distribution en pourcentage des cinq principales causes de décès au Canada 2012.

Les maladies cardiovasculaires présentent un énorme enjeu de la santé publique au Canada en occupant la 2^e place, juste après le cancer, en termes de mortalité de canadiens âgés de 65 ans et plus. Empruntée de www.statcan.gc.ca avec l'autorisation de Service de renseignements statistiques, Statistique Canada, Gouvernement du Canada.

Le syndrome coronarien aigu constitue l'une des complications cardiovasculaires les plus prévalentes. Ce syndrome est défini par l'obstruction d'une artère coronarienne par une plaque athérosclérotique. Cette obstruction va engendrer une ischémie myocardique (Institut de cardiologie de Montréal, 2019). Aussi, le syndrome coronarien aigu est responsable d'un grand nombre d'hospitalisation chez les personnes âgées par rapport aux adultes (Yazdanyar et Newman, 2009). Comme mentionné, le SCA se manifeste par l'angor instable ou l'infarctus de myocarde (IDM). Cette dernière (IDM) constitue la principale cause de mortalité chez les personnes âgées. Aux USA, l'IDM représente environ 80% des décès liées aux complications clinique de l'athérosclérose chez la personne âgée (Mehta et al., 2001). L'incidence de l'IDM est significativement élevée chez les personnes âgées par rapport aux adultes, notamment chez la tranche d'âge de 80 ans et plus (Roger, 2007; Yazdanyar et Newman, 2009).

Sur le plan économique, les MCV nécessitent une utilisation importante des services de santé. Selon l'Agence de la santé publique du Canada (2009), environ 34,6 millions de visites chez le médecin sont en lien avec les MCV. Cette utilisation importante des services pose un fardeau lourd sur les systèmes de santé. C'est environ 22,2 milliards de dollars qui sont consacrés pour les MCV chaque année (Agence de la santé publique du Canada, 2009). Les coûts de santé associés à l'IDM représentent environ 26% des dépenses liées à la prise en charge totale des maladies chroniques au Canada (Roberts et Kleiman, 1994).

Sur le plan clinique, la prise en charge des maladies chroniques, en particulier cardiovasculaires, implique l'évaluation d'un nombre important de facteurs de risque pouvant compliquer la démarche diagnostique (Berrut et De Decker, 2015). Dans cet esprit, le diagnostic clinique de l'IDM chez les personnes âgées est difficile à déterminer. Cette difficulté est due à plusieurs raisons. Premièrement, la domination des formes atypiques dans le tableau clinique. En effet, le type, le siège et l'irradiation des douleurs thoraciques diffèrent entre le sujet adulte et la personne âgée. Par exemple, chez le sujet adulte, le type de douleur thoracique s'exprime sous forme d'écrasement, alors que la douleur non constrictive est présente chez la personne âgée. Cependant, cette première difficulté peut être surmontée par l'électrocardiographie (ECG), qui est l'un des outils cliniques pour le diagnostic de l'IDM (Friocourt, Lemarcis et Poitrineau, 2002).

Dans le même ordre d'idées, le diagnostic clinique de l'IDM repose aussi sur les biomarqueurs cardiaques. Ces derniers sont le CPK-MB (la créatine kinase), la myoglobine et les troponine (T et I). Certaines études ont montré que la troponine T est l'indicateur privilégié

pour établir le diagnostic de l'infarctus du myocarde, en raison de sa très haute spécificité et de sa grande sensibilité (Giannitsis et al., 2010). Cependant, ces biomarqueurs montrent parfois leurs limites chez les personnes âgées. Dans cet esprit, certains chercheurs ont rapporté que le niveau de troponine cardiaque peut être élevé chez les aînés sans SCA (Kuster et al., 2015; Sedighi et al., 2019; Webb et al., 2015). Cette augmentation peut biaiser le diagnostic et par conséquent, elle peut susciter des investigations et des thérapies injustifiées et potentiellement dangereuses dont un séjour prolongé à l'urgence, une admission inappropriée et une anxiété inutile du patient.

L'explication de l'augmentation du niveau de troponine chez les personnes âgées est difficile à déterminer. Cette difficulté peut être due à l'interaction entre le processus de vieillissement et les comorbidités (Fried et al., 2004). Selon Berrut et De Decker, les comorbidités « *apportent une description qui modifie le retentissement des processus habituels du vieillissement en termes de pronostics vital et fonctionnel* » (Berrut et De Decker, 2015, p.7). En plus, les comorbidités pourraient être la cause de l'augmentation de niveau de biomarqueurs sanguins. Ainsi, une incertitude demeure, à savoir si les niveaux élevés de troponine sont imputables à ce fardeau plus élevé de comorbidité ou à un phénomène lié à l'âge. Cette nuance pourrait expliquer les conclusions divergentes recensées dans les écrits. . La plupart des études ont attribué cette augmentation de la troponine au processus du vieillissement (Kuster et al., 2015; Webb et al., 2015), alors que d'autres ont montré que le vieillissement n'influence que faiblement cette augmentation de la troponine (Sedighi et al., 2019). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a cherché à déterminer le lien entre le type de comorbidités et le niveau de la troponine cardiaque chez les patients âgés en l'absence de SCA. Cette présente étude rétrospective d'une durée de 4 ans avait pour objectif d'évaluer l'impact des 14 comorbidités sur le seuil de troponine cardiaque.

1.2 Recension des écrits

1.2.1 Maladies chroniques

Une maladie est définie comme chronique si l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes sont remplies : la condition étant permanente, causée par une modification pathologique irréversible, ou nécessitant une rééducation ou une longue période de soins. Au niveau médical, les maladies chroniques sont codées selon la 9ème révision de la Classification internationale des maladies (Marengoni et al., 2009).

La prévalence des affections chroniques continue d'augmenter. En 2000, on estimait à 57 millions le nombre d'Américains souffrant de multiples maladies chroniques et ce nombre est passé à 81 millions en 2020. Il n'est donc pas surprenant que la recherche soit orientée depuis plusieurs années à la prévalence et aux complications des maladies chroniques chez la personne âgée (Wolff et al., 2002).

Les maladies chroniques les plus fréquentes aux USA sont les maladies chroniques liées aux troubles du système circulatoire, suivi des troubles endocriniens, nutritionnels et métaboliques (Wolff et al., 2002). Au Canada, le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, le cancer, les accidents vasculaires cérébraux, l'asthme et les maladies pulmonaires figurent au nombre des plus prévalents (Statistique Canada, 2012).

1.2.2 Les comorbidités

Avant d'expliquer et de comprendre les comorbidités, il importe d'exposer les termes associés à ce concept et comment ils se chevauchent entre eux. En effet, le terme de comorbidité est toujours relié aux handicaps et à la fragilité. Cette dernière est une expression globale des risques résultant de l'accumulation physiologique associée à l'âge ou à la maladie et elle affecte plusieurs systèmes physiologiques. Bien que les premières étapes de ce processus puissent être cliniquement silencieuses, le syndrome de fragilité peut devenir détectable en examinant les marqueurs cliniques, fonctionnels, comportementaux et biologiques (Fried et al., 2004). Dans cette perspective, Fried et son équipe ont démontré un chevauchement conceptuel entre la fragilité et la comorbidité (Fried et al., 2004). La même relation a été illustrée dans une étude antérieure de Fried et al. montrant que 27% des personnes âgées ont déclaré présenter des incapacités dans les activités de la vie quotidienne, alors que 68% ont rapporté avoir au moins deux maladies chroniques (Fried et al., 2001).

a. Définition

La comorbidité est un concept étroitement lié à la fragilité, notamment d'un point de vue médical. Ce concept implique la présence simultanée de deux ou plusieurs maladies diagnostiquées médicalement chez le même individu. Le diagnostic de chaque maladie étant basé sur des critères établis et largement reconnus, le concept de comorbidité pourrait être considéré comme une interface entre le paradigme gériatrique de la santé et la définition médicale plus traditionnelle de la maladie (Fried et al., 2004). Dans le même ordre d'idée, ces chercheurs ont défini la comorbidité comme étant la présence d'au moins deux maladies chroniques à partir d'une liste de neuf maladies. Ces dernières ont été sélectionnées en fonction de leur durée chronique, de leur prévalence dans la population canadienne et de leur impact social et/ou économique. Ces maladies sont : l'arthrite, les troubles mentaux (troubles de l'humeur et/ou anxiété), l'asthme, le diabète sucré, les maladies cardiaques, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, le cancer, les accidents vasculaires cérébraux et les démences dont la maladie.

b. Épidémiologie

Au Canada, les comorbidités représentent un problème majeur de santé publique. En effet, un environ un Canadien sur trois vit avec au moins une maladie chronique majeure (Ronksley et al., 2014). Plus spécifiquement, Agborsangaya et coll.(2013) ont montré que 36% des Albertains souffraient de deux maladies chroniques ou plus.

La prévalence des comorbidités dépend de plusieurs facteurs de risques. Premièrement, la prévalence des affections chroniques augmente avec l'âge. En ce sens, des études antérieures ont montré que 88% de la population âgée américaine souffraient d'une maladie chronique ou plus (Hoffman, Rice et Sung, 1996). La prévalence des maladies chroniques chez la population âgée varie également selon la classe d'âge. Cette prévalence est de 74% dans le groupe d'âge de 65 à 69 ans et 88% dans le groupe de d'âge de 85 ans et plus (Wolff et al., 2002).

Au Canada, un aîné canadien sur quatre âgé de 65 à 79 ans souffre d'au moins quatre problèmes de santé chroniques, alors que cette prévalence est estimée à un sur trois pour les personnes âgées de 80 ans et plus. La prévalence des maladies chroniques varie selon le sexe, les femmes développant davantage les maladies musculosquelettiques que les hommes. Les maladies musculosquelettiques représentent la cause la plus fréquente d'incapacité, touchant un Canadien sur six, soit 4,5 millions de personnes, dont environ 1,7 million de personnes âgées. (Smith, 2012).

Les autres facteurs de risques qui peuvent contribuer aux comorbidités sont le tabac et les conditions socio-économiques. A cet effet, Barnett et coll. ont montré que les comorbidités

se développent 10 à 15 ans plus tôt chez les personnes vivant dans les conditions socio-économiques les plus défavorisées (Barnett et al., 2012).

c. Conséquence des comorbidités

Les comorbidités posent plusieurs défis au niveau sanitaire et économique. Sur le plan sanitaire, les comorbidités augmentent le risque de décès : L'ONU prévoit que le nombre annuel de décès dus aux comorbidités atteindra 52 millions en 2030. Au Canada, les maladies respiratoires chroniques et le cancer sont parmi les maladies chroniques les plus mortelles, suivies des AVC et de maladies cardiovasculaires (50% et 30% des décès respectivement) (Smith, 2012 ; ONU, 2015).

Aussi, les comorbidités contribuent à la fois à l'augmentation du nombre d'hospitalisation et à la polypharmacie. 50 000 Canadiens sont hospitalisés pour un AVC chaque année. Parallèlement, les personnes âgées qui souffrent d'au moins une maladie chronique prennent en moyenne au moins un médicament. Enfin, les comorbidités peuvent également biaiser le diagnostic de certaines maladies et l'interprétation de certains marqueurs biologiques (Smith, 2012). C'est le cas par exemple d'une augmentation du niveau de troponine associée à une insuffisance rénale que le clinicien interprète à tort comme une IDM sous-jacente. En effet, une élévation de troponine n'est pas spécifique à une atteinte coronarienne.

Sur le plan économique, les comorbidités augmentent les dépenses de santé. En effet, le coût des comorbidités au Canada est actuellement de 11,7 milliards de dollars, et que cela devrait augmenter avec la prévalence de la maladie à 16 milliards de dollars par an en 2012. Il convient de noter que 80% de ce coût est associé aux complications liées au diabète, les crises cardiaques, les AVC, les maladies rénales, l'amputation et la dépression. A titre de comparaison, les maladies pulmonaires coûtent actuellement 15 milliards de dollars par an (Smith, 2012).

d. Les outils de mesure des comorbidités

Sur le plan clinique et en recherche, les comorbidités nécessitent une échelle de mesure ou un indice de comorbidité pour mesurer la gravité de la maladie, le risque de mortalité, la durée de séjour et les coûts associée à l'hospitalisation. Aussi, les outils de mesure sont utilisés lorsque le nombre de facteurs de confusion potentiels est grand par rapport au nombre d'expositions et de résultats (Arbogast et Ray, 2009). L'indice de Charlson, le Kaplan-Feinstein, l'échelle de notation des maladies cumulatives (CIRS) et le système de classification de la comorbidité Elixhauser sont les outils les plus utilisés.

En effet, Kaplan-Feinstein et CIRS sont utilisés pour déterminer la gravité de la maladie. L'indice de Charlson est probablement l'indice de comorbidité le plus utilisé à ce jour. Il a été conçu par Mary Charlson et ses collègues en 1987. L'indice a été validé dans une cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein. Il est valable pour prédire le risque de mortalité sur une période de quelques semaines à 10 ans dans des conditions allant du cancer du sein à la chirurgie de la colonne vertébrale. Le risque de mortalité selon l'indice de Charlson est corrélé avec la gravité de maladie. Ces dernières sont le cancer, le SIDA, une maladie hépatique modérée à sévère, l'hémiplégie, une maladie rénale modérée à sévère, le diabète, l'infarctus du myocarde aigu, une insuffisance cardiaque congestive, une maladie vasculaire périphérique, un AVC, une démence et une maladie chronique pulmonaire (Gagne et al., 2011).

L'indice de Charlson est également en corrélation avec certains paramètres tels que les complications postopératoires et la durée du séjour à l'hôpital. Il possède des bonnes caractéristiques métrologiques. Les limites potentielles en oncologie incluent le fait que l'indice ignore plusieurs comorbidités qui peuvent être pertinentes dans la conception du traitement des patients cancéreux, tels que les troubles hématopoïétiques autres que les tumeurs malignes, la poly neuropathie ou la dysfonction rénale modérée (Arbogast et Ray, 2009).

L'indice de comorbidité Elixhauser était destiné à prévoir les frais d'hospitalisation, la durée du séjour et la mortalité hospitalière. Il a été développé en identifiant les comorbidités pertinentes pour l'hospitalisation autres que le motif principal d'hospitalisation et la gravité de cet état. En tant que tel, l'indice Elixhauser exclut explicitement les causes importantes de comorbidité et d'hospitalisation, y compris l'infarctus du myocarde et les AVC (Elixhauser et al., 1998).

1.2.3 Le syndrome coronarien aigu

a. Définition

Le syndrome coronarien aigu (SCA) fait référence à la constellation de symptômes cliniques causés par une ischémie myocardique active. La pathologie sous-jacente au développement du SCA résulte de l'érosion et de la rupture d'une coiffe fibreuse contenant une plaque d'athérosclérose riche en lipides qui précipite la formation de thrombus dans l'artère coronaire. Ce processus pathologique peut entraîner un continuum de présentations chez les patients atteints de SCA (Bertrand, 2009).

b. Symptôme

Le SCA se manifeste par « *une violente douleur constrictive en étai ou à type d'écrasement, médio-thoracique, rétrosternale en barre ou épigastrique, irradiant aux bras,*

aux mâchoires ou aux poignets, angoissante, survenant au repos ou à l'effort, prolongée, durant au moins 20 minutes, rebelle à la trinitrine et parfois accompagnée de dyspnée, pâleur, sueurs, nausées ou vomissements et d'une baisse tensionnelle » (Friocourt et al., 2002 , p.277).

c. Facteurs de risque du syndrome coronarien aigu

La maladie coronarienne est généralement causée par l'athérosclérose, qui crée une plaque résultant de la migration et de l'accumulation de macrophages (cellules spumeuse) à l'intérieur des parois artérielles (réponse inflammatoire chronique) (Hansson et Hermansson, 2011). L'athérosclérose induit la prolifération des cellules musculaires lisses intimaux (hyperplasie intinale) en construisant une bosse appelée plaque athéromateuse (fibro-graisseuse) (Libby, 2002 ; Lind, 2003). La bosse croissante sur les parois artérielles, avec la diminution de la section transversale des vaisseaux, contribue au blocage partiel ou complet de l'artère coronaire (Wagenknecht et al., 2009 ; Kim et al., 2011). Cela entraîne des perturbations de la circulation coronaire et donc un apport insuffisant en oxygène au muscle cardiaque. En d'autres termes, la plaque athérosclérotique peut se développer lentement et empiéter sur la lumière artérielle, ce qui entraîne l'obstruction de l'artère.

La plaque athérosclérotique établie se compose de deux parties principales (Wang et Bennett, 2012):

- 1) Une coiffe fibreuse composée de cellules musculaires lisses vasculaires et de leurs principaux produits sécrétoires (tels que le collagène et l'élastine), des cellules inflammatoires (telles que les macrophages, les lymphocytes T, les cellules dendritiques et les mastocytes)
- 2) Un noyau "nécrotique" qui est entouré d'une coiffe fibreuse, et comprend des lipides intracellulaires et extracellulaires, des cellules spumeuses et des débris.

Bien que la stabilité de la plaque d'athérosclérose résulte de l'épaississement du capuchon et du degré d'inflammation de la capsule, l'instabilité de la plaque et / ou sa rupture, renvoient à l'apoptose des cellules des muscles lisses vasculaires, ce qui entraîne un amincissement du capuchon, une ségrégation du collagène et de la matrice extracellulaire (Eggers et al., 2008). L'endothélium vasculaire a un rôle crucial pour maintenir l'intégrité vasculaire. Par conséquent, la dysfonction endothéliale vasculaire associée à l'âge, la raideur vasculaire et l'inflammation contribuent à augmenter l'incidence et la prévalence des maladies coronariennes avec l'âge chez les hommes et les femmes (Virmani, et al., 2006). Le rôle de l'athérosclérose a été déterminé depuis de nombreuses années en médecine clinique (Berenson et al., 1998).

Il a été démontré qu'il existe deux mécanismes fondamentaux différents pour la thrombose sur les plaques, l'érosion superficielle de la monocouche endothéliale et la fissuration endothéliale profonde qui implique la plaque développée (Bolton et Rajkumar, 2011).

L'athérosclérose coronaire a été prédisposée comme une affection sous-jacente qui se développe pendant l'enfance et l'adolescence. C'est pourquoi nous pouvons déduire que la prévalence des maladies coronariennes augmente avec l'âge. Dans le même sens, parmi les facteurs de risque athérosclérotiques identifiés, on dénombre notamment : le cholestérol LDL, le cholestérol HDL, les triglycérides, la pression artérielle systolique, le sexe masculin, les antécédents familiaux d'IM précoce, le diabète sucré et le tabagisme. Le vieillissement a un rôle important qui favorise indépendamment le développement de la maladie athérosclérotique, même si tous les autres facteurs de risque mentionnés pouvaient être contrôlés (Saunderson et al., 2014 ; Mueller, 1991).

d. Syndrome coronarien aigu chez les personnes âgées

Le SCA peut être asymptomatique chez la personne âgée, notamment par l'absence de symptôme le plus fréquent qui est la douleur thoracique. L'absence d'une telle manifestation s'explique soit par l'intensité élevée de douleur ou par un trouble neurologique (Friocourt et al., 2002).

Environ 33% des patients âgés de plus de 75 ans souffrent de SCA. La prévalence de la mortalité associée à ce syndrome varie en générale au tour 60% comparativement aux autres comorbidités (Savonitto et al., 2014). Le taux de mortalité mondial du SAC en 2015 a été estimé de 7,6 millions de décès par an. Aussi, il est responsable de l'augmentation du nombre d'hospitalisation (Saunderson et al., 2014). Le SCA représente 60% des admissions à l'hôpital et 85% des décès chez les patients âgés de plus de 65 ans (Roger et al., 2012).

Au Canada, le SCA est responsable de 19 000 décès par an (Welsh et al., 2009). Chez les adultes canadiens âgés de 65 à 74 ans, les taux de prévalence des maladies cardiaques ont été estimés à 14,8%, atteignant 22,9% chez les 75 ans (Benjamin et al., 2017 ; Mozaffarian et al., 2016).

1.2.4 Infarctus de myocarde

a. Diagnostic clinique

La détection de l'IDM se base sur une augmentation avec au moins une valeur supérieure au 99e centile de la limite de référence supérieure (URL) pour le test. Cette élévation du biomarqueur doit être accompagnée d'au moins l'un des symptômes suivants : symptômes

évocateurs d'ischémie, nouveaux ou présumés nouveaux changements du segment ST (ECG) du bloc de branche gauche, ondes Q pathologiques, imagerie indiquant la perte de myocarde viable ou un nouveau mouvement de paroi régionale, anomalie ou identification du thrombus intra-coronaire à l'autopsie (Thygesen et al., 2012).

b. Classification clinique de l'IDM

Comme discuté ci-dessus, l'étiologie sous-jacente des SCA est l'athérosclérose, qui est typiquement composée d'une plaque vulnérable avec une fine couche de fibres avec un noyau lipidique. Tôt ou tard, la rupture de la plaque, provoque l'accumulation et l'activation des plaquettes, ce qui conduit avec la formation de thrombus, un rétrécissement des artères coronaires avec comme conséquence, la réduction du flux sanguin riche en oxygène.

Il peut être difficile de distinguer angine instable de l'infarctus du myocarde avec un sous décalage du segment ST (NSTEMI) (Mega et al., 2005). L'angine instable est définie comme une ischémie myocardique qui survient au repos ou même avec un léger effort physique sans aucune présence de nécrose des cardiomyocytes. Elle se distingue ainsi du NSTEMI par la fréquence-sévérité-durée de la douleur pour provoquer une nécrose myocardique (Cannon et al., 1997). Chez les patients âgés atteints d'IDM, non seulement la présence de symptômes atypiques est plus fréquente, mais ils sont aussi exposés à un taux de mortalité plus élevé par rapport aux patients plus jeunes (Rittger et al., 2011 ; Banach, 2005).

Il existe 5 classifications cliniques de l'IDM (Thygesen et al., 2012). On distingue ainsi :

- L'IDM de Type 1 : il s'agit de l'infarctus du myocarde spontané lié à une ischémie due à un événement coronaire primaire, tel que l'érosion et / ou la rupture de la plaque, la fissuration ou la dissection.
- L'IDM de Type 2 : c'est l'infarctus du myocarde secondaire à une ischémie due à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l'offre, tel que le spasme des artères coronaires, l'embolie coronarienne, l'anémie, l'arythmies, l'hypertension ou l'hypotension.
- L'IDM de Type 3 : cet infarctus correspond à la mort cardiaque subite inattendue. Il comprend un arrêt cardiaque, souvent avec symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique, accompagnés vraisemblablement d'une nouvelle élévation de la ST, ou de signes de thrombus frais dans une artère coronaire par angiographie et / ou à l'autopsie. Le décès survient avant que des échantillons de sang ne puissent être obtenus, ou à un moment avant l'apparition des biomarqueurs cardiaques dans le sang.

- L'IDM de Type 4 : On en distingue deux, dont celui de type 4a correspondant à l'infarctus du myocarde associé à l'ICP et celui de Type 4b correspondant à l'infarctus du myocarde associé à une thrombose de stent, tel que documenté par angiographie ou à l'autopsie.
- L'IDM de Type 5 : correspond à l'infarctus du myocarde associé à un pontage coronarien.

1.2.5 Les biomarqueurs de l'IDM

a. Définition

Les marqueurs biologiques, ou biomarqueurs, sont des molécules qui caractérisent un système ou un processus biologique. Ils sont mesurés dans diverses situations et peuvent indiquer une physiologie normale, identifier des états pathologiques ou être utilisés pour surveiller une réponse thérapeutique. Idéalement, les biomarqueurs affectent la thérapie en identifiant les patients susceptibles de bénéficier d'une intervention thérapeutique ou chez qui une stratégie diagnostique plus agressive devrait être entreprise (Atkinson et al., 2001; Morrow et al., 2007).

b. Les caractéristiques d'un bon biomarqueur

Selon Lippi (2016), la caractéristique d'un marqueur cardiaque idéal doit répondre aux caractéristiques suivantes:

Spécificité :

- Absence de cTnT dans le myocarde
- Montrer de manière appropriée une distinction claire pour différentes pathogénèses de l'atteinte cardiaque (aiguë à chronique, nécrose, hypertrophie, rythme)

Sensibilité:

- Ligne de base de mesure zéro (standard)
- Indicateur précoce de la lésion cardiaque réversible
- Libération immédiate en cas de lésion

Prédictivité:

- Longue demi-vie sérique en circulation
- Le degré de libération est proportionnel au degré de lésion

Performance:

- La précision dans la détection, la simplicité, la rapidité et moins cher dans tous les marqueurs cliniquement pertinents

c. Évolution d'un biomarqueur cardiaque

Les premiers biomarqueurs utilisés dans la détection de l'ischémie sont l'aspartate aminotransférase, le lactate déshydrogénase totale et les isoenzymes du lactate déshydrogénase. Une étude antérieure a rapporté une augmentation des taux circulants de l'enzyme aspartate aminotransférase chez les patients atteints d'infarctus aigu du myocarde (Omland, 2010). Par la suite, l'enzyme créatine kinase, et son isoforme MB, était un marqueur supplémentaire de la lésion (Omland, 2010). Avec l'introduction de normes de référence plus spécifiques, l'isoenzyme de la créatine kinase MB était utilisé pour détecter les myopathies, les traumatismes, les convulsions. Cependant, ces biomarqueurs ont une large distribution tissulaire qui limite considérablement la spécificité de la nécrose myocardique. Ces biomarqueurs ne doivent donc plus être utilisés dans l'évaluation de l'IM aigu. La nouvelle génération de biomarqueurs cardiaques comprenait la créatine kinase (CK), protéine porteuse cytosolique des phosphates de haute énergie (Omland, 2010). La créatine kinase MB (CK-MB) est une isoenzyme de la créatine kinase la plus abondante dans le cœur. Cependant, CK-MB constitue également 1% à 3% de la créatine kinase dans le muscle squelettique et est présent dans une petite fraction dans d'autres organes tels que l'intestin grêle, l'utérus, la prostate et le diaphragme (Ohman et al., 1996). Par conséquent, la spécificité de CK- Le bromure de méthyle peut être réduit en cas de blessure grave de ces organes, en particulier du muscle squelettique. En 1999, la National Academy of Clinical Biochemistry a proposé que les troponines cardiaques spécifiques (cTn) soient utilisées comme marqueurs sérologiques standard pour diagnostiquer l'IDM (Wu et al., 1999).

1.2.6 La troponine cardiaque

a. Définition

La troponine est un complexe protéique, située dans le sarcomère et impliquée dans le processus contractile du muscle cardiaque (Yi Xu et al., 2013 ; Friocourt et al., 2002).

Les niveaux de troponine cardiaque sont systématiquement mesurés pour diagnostiquer l'infarctus aigu du myocarde. Les mesures de la troponine cardiaque fournissent également des informations concernant le pronostic et l'effet d'une intervention précoce chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus (Omland, 2010).

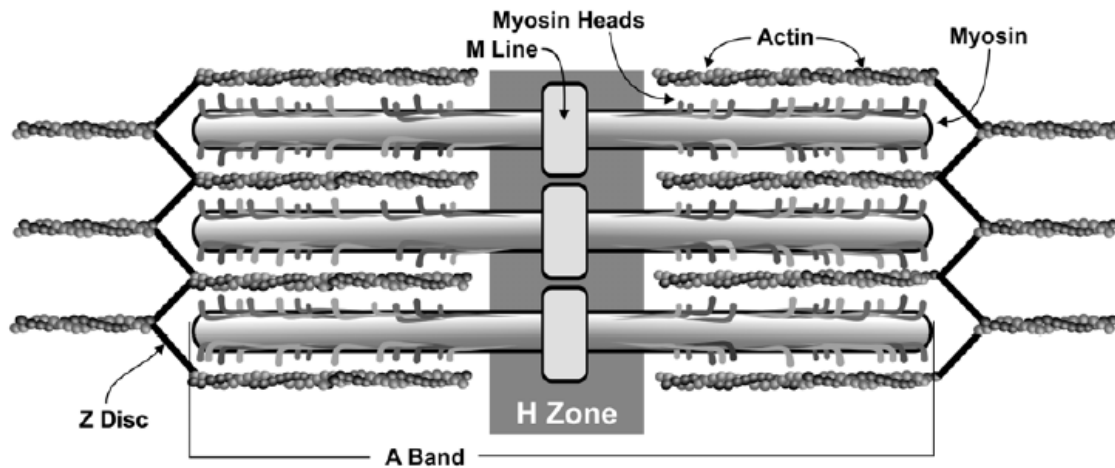


Figure 4. Organisation des sarcomères

Un sarcomère est la plus petite unité fonctionnelle de contraction musculaire. Il correspond à la bande A, limitée par deux disques Z, avec une ligne M au centre. L'unité fonctionnelle se compose des filaments d'actine et de myosine, qui glisseront l'un sur l'autre vers la ligne M pendant la contraction et rétréciront la zone H, avec l'autorisation de journal "American Society for Clinical Laboratory Science "(ASCLS).

b. La physiologie de la troponine

La troponine est un complexe protéique qui se trouve dans le muscle squelettique essentiellement cardiovasculaire. Il est composé par trois polypeptides distincts : la troponine C qui est la sous-unité de liaison au calcium ; la troponine T qui est la protéine de liaison à la tropomyosine et la troponine I qui module l'interaction actine-myosine par l'inhibition de l'activité de l'actomyosine adénosine triphosphate (Mohammed et Januzzi, 2010). La fonction de ce complexe est de réguler la contraction des sarcomères via la liaison à des filaments minces.

Dans le cœur, la troponine cardiaque T (cTnT) et la troponine I (cTnI) sont deux protéines structurales présentes dans l'appareil contractile des myocytes cardiaques. Ces deux molécules sont codées par des gènes uniques qui ne sont pas exprimés en dehors du myocyte cardiaque. Les séquences d'acides aminés des troponines I et T sont distincts de protéine cytoplasmique qui représente 3% à 8% de la quantité totale (Omland, 2010). Cette différence a permis la mise au point de tests quantitatifs rapides permettant de détecter les élévations des troponines cardiaques dans le sérum.

Dans le même sens, Il existe plusieurs isoformes de troponine T en raison de la présence de différents gènes codant pour la protéine et d'épissage alternatif (Perry, 1998). Au cours de la vie fœtale, quatre isoformes de troponine T sont exprimées à la fois dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique ; une isoforme est exprimée dans le cœur adulte. Au cours du développement, l'isoforme cardiaque est régulée à la baisse dans le muscle squelettique avec une régulation positive concomitante des isoformes squelettiques (Anderson et al., 1995 ; Omland, 2010).

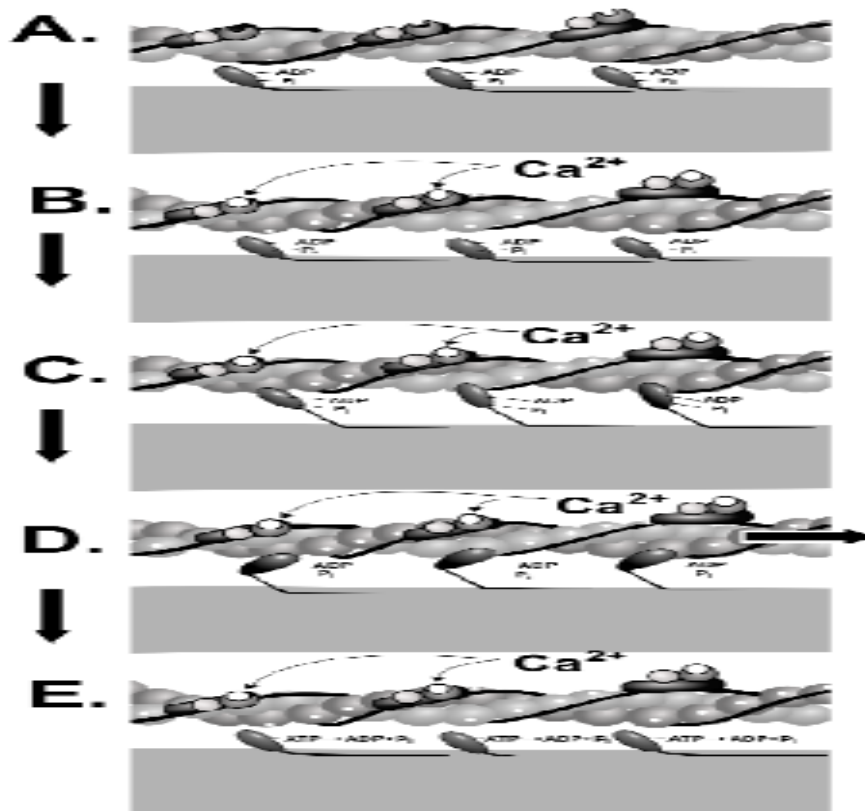


Figure 5. La contraction musculaire

- A.** reposant sur les sites de liaison de la myosine couverts, **B.** liaison du calcium à la troponine, sites de liaison de la myosine exposés, **C.** formation de ponts croisés lorsque la myosine se lie aux sites de liaison de la myosine sur l'actine, **D.** coup de force qui déplace l'actine vers la ligne M, **E.** Dissociation de la tête de myosine de l'actine, avec l'autorisation de journal "American Society for Clinical Laboratory Science "(ASCLS).

c. La spécificité et la sensibilité de la troponine

La cinétique de la troponine indique que la sensibilité de la troponine s'améliore avec le temps. En effet, ce manque de sensibilité de troponine est corrigé avec l'usage de la forme hypersensible (cTnT-hs). *«Le dosage hypersensible, qui permet de déceler de petites variations du taux de troponine cardiaque, pourrait permettre de reconnaître plus tôt l'IM (et possiblement de déterminer si un patient peut obtenir sans danger son congé du service des urgences sans devoir subir d'autres examens»* (Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, 2013, p.16 ; Thygesen et al., 2012).

À l'aide d'essais conventionnels, la sensibilité (le taux de vrai positif le plus élevé) de la cTnT-hs au moment de l'admission à l'hôpital varie entre 25%-65% et augmente à 59% - 90%, 2 à 6 heures après la présentation. La sensibilité approche de 100%, 6 à 12 heures après l'admission. La sensibilité de la troponine I à l'admission est inférieure à 45%, elle passe de 69% à 82% lorsqu'elle est mesurée 2 à 6 heures plus tard et, comme la troponine T, elle atteint 100% de sensibilité entre 6 et 12 heures après l'admission. Ainsi, la sensibilité maximale des dosages standards à la troponine n'est atteinte que 6 heures ou plus après le début de la nécrose du myocarde. Concernant la spécificité du cTnI et du cTnT, elle serait de l'ordre de 83 à 98 % et 86 à 98 % respectivement (Giannitsis et al., 2010 ; Twerenbold et al., 2012).

Dans un essai multicentrique, Keller et al (2009) ont comparé la précision diagnostique d'un nouveau test cTnI-hs à celle du test de cTnT-hs et aux marqueurs traditionnels de la nécrose myocardique chez 1818 patients consécutifs admis pour suspicion d'infarctus aigu du myocarde. A l'admission, la précision diagnostique a été évaluée par la courbe (AUC). La précision diagnostique de cTnT-hs, était ROC-AUC, 0,96, alors que la précision de cTnT, était ROC-AUC, 0,85. Le seuil était 40 ng /dl avec une sensibilité clinique de 90,7% et une spécificité de 90,2%. Dans les 3 heures suivant le symptôme, la sensibilité de cTnI était associée à une valeur prédictive positive de 86,7% et une valeur prédictive négative de 84,1%.

d. Les valeurs de référence pour la troponine cardiaque

Les lignes directrices pour la pratique clinique reconnaissent depuis longtemps que l'URL du 99e centile est un élément clé du diagnostic de l'infarctus de myocarde (Thygesen et al., 2012). Il est important de noter que cette valeur est déterminée à partir d'une population de référence normale. Cependant, aucune recommandation n'a été formulée sur la manière dont les études de normalité devraient être effectuées par les enquêteurs à l'ère des analyses de troponine cardiaque à haute sensible (cTn-hs) (Sandoval et Apple, 2014). Le document du groupe de travail fournit désormais des indications définitives : le 99e centile devrait être alimenté pour

chaque sexe et utiliser un minimum de 300 hommes et 300 femmes. Étant donné que les hommes ont des valeurs plus élevées que les femmes, il est très important de déterminer les seuils spécifiques au sexe.

D'un point de vue clinique, la pertinence du seuil spécifique au sexe est liée au sous-diagnostic de l'infarctus de myocarde chez les femmes. Des questions se sont posées sur le fait de savoir si ce sous-diagnostic est motivé par l'utilisation d'un seuil 99e centile, tel qu'il est actuellement recommandé de l'utiliser avec le test cTnT-hs, plutôt que des seuils spécifiques au sexe, comme c'est le cas avec Essais cTnI-hs. Une étude de cohorte prospective récente a examiné cette question et a conclu qu'un test cTnI-hs avec des seuils de diagnostic spécifiques au sexe pourrait doubler le diagnostic d'infarctus de myocarde chez les femmes. Cependant, la mise en œuvre de tels seuils sur les résultats et les inégalités entre les sexes doivent être clarifiées (Shah et al., 2015).

Le document de La Fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire ou IFCC fournit également des recommandations claires sur ce qui constitue un test cTn-hs. Ces analyses doivent présenter une précision analytique avec un coefficient de variation (CV) $\leq 10\%$ pour chaque 99e centile dérivé du sexe et mesurer le cTn au-dessus de la limite de détection ($\geq 50\%$) des individus en bonne santé. Ceci est important pour les cliniciens et les chercheurs, car les dosages pourraient être étiquetés ou commercialisés comme très sensibles sans respecter les recommandations du groupe de travail de l'IFCC (Apple et Sandoval, 2015).

e. Le dosage de la troponine

Le dosage de la troponine T satisfait aux exigences biochimiques internationales pour un CV de 10% inférieur au 99e centile d'une population de référence (Hamm et al., 1997; Wu et al., 1999) et soutient la classification de ce dosage comme ligne directrice acceptable (Ohman et al., 1996). Le plan expérimental a déjà été utilisé et est valide, bien qu'il soit remarquable que la mesure de l'élution du lactate soit relativement insensible à l'ischémie. Cependant, plusieurs constatations et aspects méthodologiques méritent une attention particulière. C'est pourquoi furent développés des tests de troponine cardiaque hautement sensibles permettant la détection de très faibles niveaux de cTnT en circulation. Ces tests sont quantitatifs et ils ont permis d'améliorer la précision diagnostique globale chez les patients suspectés de syndromes coronariens aigus. La limite inférieure de cTn-hs a été fixée à 1,5 ng / l et non à 3,0 ng / l. La valeur maximale a été fixée à 14 ng/l (James et al., 2003).

f. Physiopathologie de la troponine

Il existe 6 mécanismes physiopathologiques majeurs potentiels pour l'élévation de la troponine:

- La nécrose myocytaire. La nécrose myocytaire est le mécanisme le plus courant et, sous cette rubrique, se trouvent les causes ischémiques, inflammatoires, infiltrantes, directes et toxiques, y compris la septicémie (French et White, 2004).
- L'apoptose. Une deuxième cause est l'apoptose, ou mort cellulaire programmée. L'apoptose avec l'intégrité de la membrane préservée est associée à l'activation des caspases qui interviennent dans le clivage des protéines structurales qui peuvent conduire à la libération de la troponine (Narula et al., 1996).
- La rotation normale des cellules myocytaires. Un troisième type est le renouvellement normal des cellules myocytaires. L'étude de l'intégration du carbone 14 dans l'ADN des cellules myocardiques, a montré que les myocytes cardiaques se régénèrent (Bergmann et al., 2009). Il y a une diminution de 1% à 0,45% du renouvellement annuel entre l'âge de 25 ans à 75 ans, avec environ 50% de cellules renouvelées au cours d'une durée de vie normale.
- La libération cellulaire des produits de dégradation de la troponine protéolytique. Une autre cause potentielle de libération de troponine (type 4), sans mort des cellules et sans rupture de la membrane cellulaire, est la libération cellulaire des produits de dégradation de la troponine protéolytique (Feng et al., 2001; Gao et al., 1997). Ainsi, la protéolyse pour créer de petits fragments pourrait permettre à ceux-ci de passer à travers une membrane cellulaire avec une intégrité membranaire normale. Il a été démontré que seulement 15 minutes d'ischémie légère provoquent le développement de produits de dégradation de la troponine I (McDonald et al., 2007).
- L'augmentation de la perméabilité de la paroi cellulaire. Un cinquième type est l'augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire sans nécrose cellulaire. Une lésion réversible de la membrane myocytaire cardiaque permettant la perméabilité des troponines du cytosol peut se produire en raison d'un étirement myocardique ou d'une ischémie. Il a été démontré que la simulation d'intégrines sensibles à l'étirement entraîne la libération de troponine intacte à partir de cardiomyocytes viables en culture (Hessel et al., 2008) sans augmentation de la production de lactate, ce qui laisse supposer que la libération peut se produire sans ischémie ou nécrose. De plus, dans un modèle de rat, l'augmentation de la précharge s'est avérée être associée à la libération de troponine I, indépendamment de l'ischémie (Feng et al., 2001).

- La formation et libération de bulles membraneuses. On a émis l'hypothèse que la sécrétion active de vésicules ou l'expression de la membrane avec délestage était un mécanisme permettant à la troponine d'être libérée des cellules cardiaques. Le mécanisme a été décrit dans les cellules du foie, où de grosses molécules peuvent passer des espaces intracellulaires aux espaces extracellulaires sans nécrose, par la formation de bulles membraneuses pendant l'ischémie. Ceux-ci peuvent être libérés dans la circulation sans rupture de la membrane plasmique. Il a été démontré que les myocytes cardiaques cultivés développent des bulles pendant l'anoxie et libèrent des enzymes cytosoliques sans subir de nécrose, mais il existe peu de preuves à l'appui de ce concept chez l'homme (White, 2011).

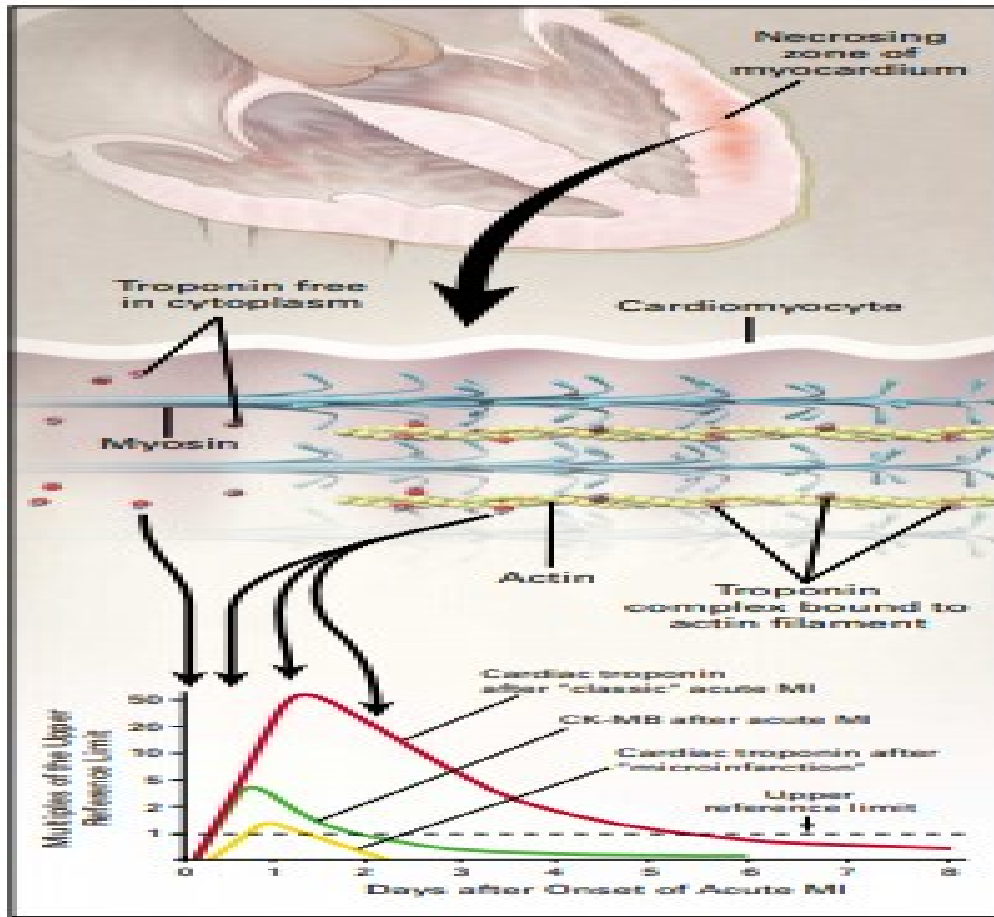


Figure 6. Libération des troponines cardiaques dans l'infarctus du myocarde

La zone de myocarde nécrosant est représentée en haut de la figure, suivie par un schéma d'un cardiomyocyte en train de libérer des biomarqueurs (au milieu de la figure). La plupart des troponines existent sous la forme d'un complexe de 3 composants C, I et T qui sont liés aux filaments d'actine, bien qu'une petite quantité de troponine soit libre dans le cytoplasme. Après la perturbation de la membrane sarcolemmale du cardiomyocyte, le pool cytoplasmique de troponine est libéré en premier (flèche à gauche dans la partie inférieure de la figure), suivi d'une libération plus prolongée des myofilaments qui peut continuer pendant plusieurs jours (flèche à trois pointes). Les taux de troponine cardiaque s'élèvent à environ 20 à 50 fois de la limite supérieure de référence (le 99e percentile des valeurs dans un groupe témoin de référence) chez les patients qui ont un infarctus du myocarde aigu et subissent une nécrose myocardique suffisante pour entraîner une élévation anormale de la créatine kinase (CK-MB). Figure reproduite avec l'autorisation de journal " The New England Journal of Medicine ".

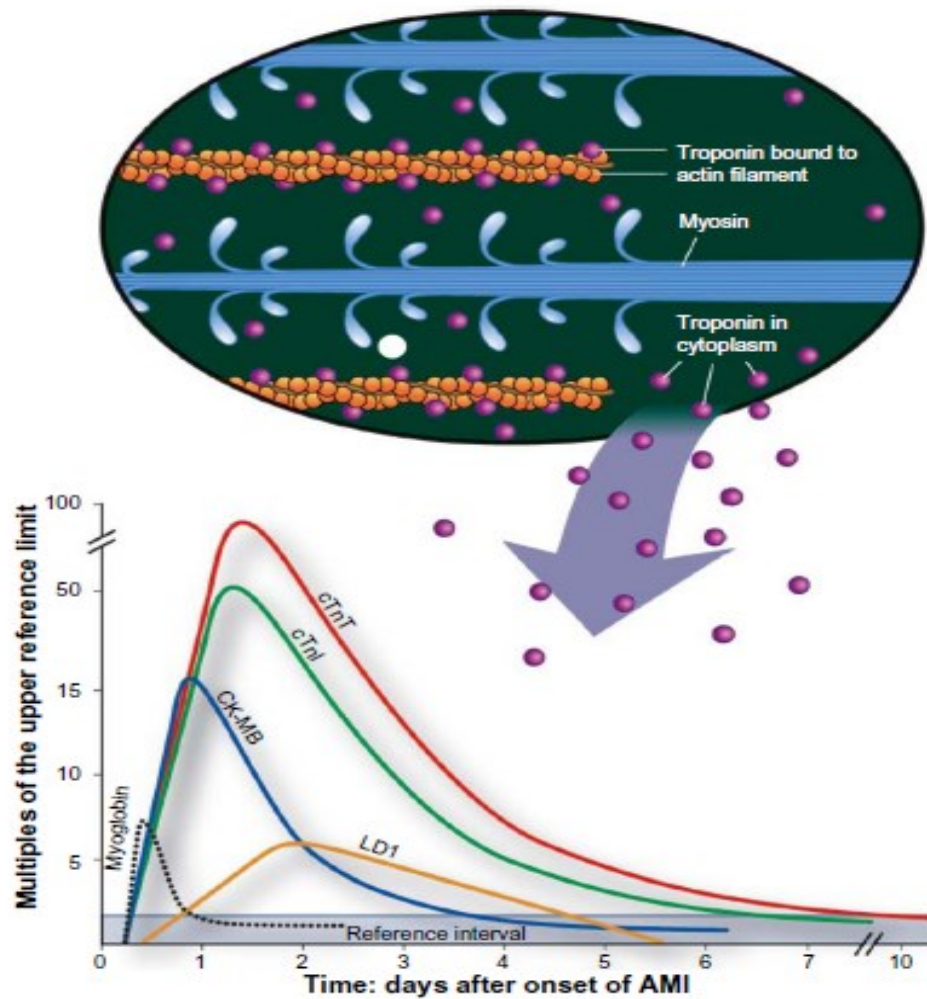


Figure 7. Le sarcomère cardiaque montrant les sites où la troponine T et I sont actives

En haut: un schéma d'un cardiomyocyte au cours de libération des biomarqueurs. La plupart des troponines existent sous la forme d'un complexe de 3 composants C, I et T liés aux filaments d'actine, bien qu'une petite quantité de troponine soit libre dans le cytoplasme. En bas: le schéma de libération des différents biomarqueurs en fonction du temps après un infarctus aigu du myocarde (IMA) incluant la myoglobine, la créatine kinase (CK) -bande myocardique (MB), la lactate déshydrogénase (LD) 1, la troponine cardiaque I (cTnI), et la troponine T cardiaque (cTnT). Figure reproduite avec l'autorisation de journal "Wolters Kluwer Health, Inc."

1.2.7 Les causes d'élévation de la troponine cardiaque

Le principal facteur d'augmentation de la troponine cardiaque est l'événement coronarien. En l'absence de SCA, les autres causes qui peuvent augmenter le niveau de la troponine sont notamment la myocardite, la dissection aortique, l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance rénale. (Thygesen et al., 2007).

1.2.8 Les causes d'élévation de troponine cardiaque chez les personnes âgées

La présentation clinique chez les patients âgés est souvent complexe en raison du vieillissement et des comorbidités. Les biomarqueurs peuvent aider à différencier ou à diagnostiquer les maladies chez les patients âgés. Les biomarqueurs idéaux sont à la fois sensibles et spécifiques à l'état pathologique examiné (Giannitsis et al., 2010). Cependant, l'utilisation de biomarqueurs chez les personnes âgées nécessite de connaître leur utilité, mais aussi leurs limites. Dans les syndromes coronariens aigus, le biomarqueur de référence est la cTnT. Son augmentation chez les personnes âgées est un facteur de mauvais pronostic si la cause responsable de cette élévation n'est pas bien déterminée (Kuster et al., 2015).

En effet, l'augmentation de niveau de troponine chez les personnes âgées peut être expliquée par plusieurs raisons. Premièrement, cette augmentation peut référer à un syndrome coronarien aigu. En ce sens, plusieurs études ont montré que le risque de survenue de l'infarctus de myocarde augmente avec l'âge. Deuxièmement, cette augmentation peut référer à d'autres causes en l'absence de syndrome coronarien aigu. Dans cet esprit, la majorité des études ont montré l'effet de l'âge sur le niveau de cTnT. Cependant, d'autres études récentes ont montré que l'augmentation de la troponine T est indépendante de l'âge et à l'inverse dépendante des comorbidités et par des causes non cardiaques (Kuster et al., 2015 ; Sedighi et al., 2019; Webb et al., 2015). Ces dernières comprennent les maladies cardiovasculaires chroniques et plusieurs autres maladies chroniques, tels que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et le diabète.

Dans ce mémoire, nous nous intéressons plus spécifiquement à l'effet des comorbidités sur le niveau de cTnT chez les personnes âgées en l'absence de SCA. Nous avons identifié les pathologies chroniques les plus fréquentes au Canada (Statistique Canada, 2012).

a. Insuffisance rénale chronique

Dans la littérature, nous avons remarqué qu'il y a une forte association entre la cTnT et l'insuffisance rénale chronique chez les personnes âgées (Pencina et al., 2008). En effet, cette élévation peut être influencée par les maladies cardiovasculaires puisque ces dernières sont courantes chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et sont associées à un

mauvais pronostic (Apple et al., 2002). Un certain nombre d'études ont montré que les niveaux détectables de troponine sont prédictifs de résultats indésirables chez ces patients (Khan et al., 2005). Dans le même sens, un seuil de troponine plus élevé a été établi dans le diagnostic de l'infarctus de myocarde chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (Pencina et al., 2008). Malgré ces élévations permanentes, la troponine s'est révélée être un prédicteur indépendant de décès ou d'infarctus du myocarde sur l'ensemble du spectre de la fonction rénale dans une analyse récente de 7 033 patients atteints du SCA (Kurz et al., 2008).

En l'absence des maladies cardiovasculaires, la prévalence de l'augmentation des valeurs de troponine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique peut atteindre 53%. Cette augmentation était corrélée à la fonction glomérulaire. L'explication de cette augmentation varie dans la littérature. Certains auteurs associent cette augmentation à l'âge alors que d'autres suggèrent que la nécrose myocardique silencieuse, l'augmentation de la masse ventriculaire gauche et une altération de l'excrétion rénale de troponine peuvent aussi expliquer l'augmentation de cTnT chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique en absence de SCA (Sabatine, et al. 2009). Dans le même sens, des preuves récentes démontrent que la troponine T est fragmentée en molécules suffisamment petites pour être excrétées par voie rénale ; cela peut expliquer la prévalence élevée de l'élévation de la troponine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Sabatine, et al. 2009). Toutefois, à notre connaissance, aucune étude n'a démontré l'effet de l'insuffisance rénale chronique en comparaison aux autres comorbidités sur le niveau de la troponine T cardiaque.

b. Diabète

Le diabète sucré est parmi les comorbidités qui influencent significativement le niveau de la troponine cardiaque. En effet, 90% des patients diabétiques ont un niveau élevé de troponine T cardiaque (Mohammed et Januzzi, 2010). Cette augmentation peut être influencée par la présence des maladies coronariennes. En effet, Segre et coll. ont montré que les concentrations de cTn étaient significativement plus élevées chez les patients diabétiques âgés atteints d'une maladie coronarienne stable (Segre et al., 2015). De nombreuses hypothèses ont été proposées, pour expliquer cet effet, notamment les épisodes ischémiques transitoires et silencieux, l'occlusion des petits vaisseaux, les processus inflammatoires, l'apoptose cardiomyocytaire, la fuite d'un pool cytoplasmique de troponines et la micro embolisation des plaques (Olivetti et al., 1997 ; Kociol et al., 2010).

En absence de maladie coronarienne, d'autres facteurs peuvent influencer le niveau de la troponine cardiaque chez les patients diabétiques, notamment l'âge, le sexe et la fonction

rénale (Hallén et al., 2010). Ces constats soulignent la nécessité de mener des recherches supplémentaires afin de mieux préciser l'effet du diabète sucré en comparaison aux autres maladies chroniques influençant sur le niveau de troponine cardiaque chez les personnes âgées sans syndrome coronarien aigu.

c. Maladies cardiovasculaires : La fibrillation auriculaire

Les patients âgés sont fréquemment hospitalisés pour une fibrillation auriculaire (FA) d'apparition récente ou chronique. Les concentrations d'enzymes cardiaques tels que cTnT-hs et (CKMB) sont souvent demandées pour le diagnostic de cette maladie. Les concentrations élevées d'enzymes cardiaques chez ces patients augmentent la probabilité d'événements vasculaires futurs ou de décès. Toutefois, l'augmentation de niveau de troponine cardiaque chez les patients âgés avec FA en l'absence de syndrome coronarien aigu n'est pas bien étudiée. Une étude récente a montré que plus de 90% des personnes âgées hospitalisées pour FA présentent des niveaux élevés de troponine cardiaque et ce, en absence de SCA. Cette augmentation était corrélée avec la fréquence cardiaque, bien que celle-ci était asymptomatique. Autrement dit, ni les symptômes tels que la dyspnée et les douleurs thoraciques, ni l'ECG n'étaient prédictifs (Hijazi et al., 2012). Cette augmentation de la troponine a amené certains chercheurs à vouloir expliquer son mécanisme de libération. Dans cet esprit, des chercheurs ont montré que la dysfonction myocardique, l'apoptose, l'inflammation et la fibrose dans la musculature auriculaire et ventriculaire, peuvent expliquer la libération de troponine chez les patients hospitalisés pour FA en l'absence de syndrome coronarien aigu (Omland, 2010).

d. Accident vasculaire cérébral

Le niveau de troponine cardiaque peut être élevé en présence d'un AVC ischémique ou hémorragique chez les personnes âgées. Deux études récentes ont montré que 27% des patients présentant un AVC ischémique et 20% des patients présentant un AVC hémorragique sous-arachnoïdienne ont un niveau élevé de troponine cardiaque (Hijazi et al., 2012 ; Omland et al., 2009). L'explication de cette augmentation varie dans la littérature. Certains travaux avancent que le déséquilibre du système nerveux autonome, l'excès d'activité sympathique et l'effet catécholamine accru sur les cellules myocardiques peuvent expliquer cette augmentation de niveau de troponine cardiaque (Omland et al., 2009). D'autres travaux suggèrent que l'âge et les problèmes cardiaques peuvent expliquer cette augmentation (Hijazi et al., 2012). Ces chercheurs ont montré un niveau élevé de troponine cardiaque T chez les personnes âgées qui avaient un AVC et des problèmes cardiaques, telle que la fibrillation auriculaire.

e. Cancer

Le cancer représente un fardeau socioéconomique important en raison de sa morbidité et sa mortalité importante dans les pays développés (Wrigley, Lip et Shantsila, 2011). Il a été démontré que les cellules malignes manipulent le système endocrinien, contrôlant la sécrétion hormonale tout en exprimant les récepteurs appropriés pour favoriser la survie et la progression tumorales (Goubran et al., 2014). Ces résultats suggèrent que le niveau de troponine cardiaque T augmente en présence d'un cancer et que cette augmentation est due à la chimiothérapie qui est associée à des lésions de cellules myocardiques (Danese et al., 2013; Lim et al., 2006). C'est pourquoi les mesures de troponine peuvent également aider à évaluer les effets cardio-toxiques associées à la chimiothérapie (Moreno et al., 2014). Toutefois, les auteurs ne prennent pas en considération l'ampleur de l'effet du cancer par rapport aux autres comorbidités sur le niveau de la troponine cardiaque.

f. La maladie pulmonaire obstructive chronique

La maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) est une comorbidité sévère qui englobe la bronchite obstructive chronique (CNFS, 2020). Elle est appelée aussi bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et elle est parmi les comorbidités non cardiaques qui sont associées à des niveaux élevés de troponine. A cet effet, une étude a montré une élévation du cTnT au-dessus du 99^e centile chez les patients atteints de BPCO stable sans maladies cardiovasculaires et cette élévation est associée à une mortalité accrue (Neukamm et al., 2016).

Étant donné que la MPOC est principalement une maladie pulmonaire, il est intéressant de considérer les mécanismes physiopathologiques possibles qui sous-tendent l'élévation du cTnT dans la MPOC. Le cTnT est exclusivement synthétisé dans les cardiomyocytes, et la présence de cTnT dans le sérum implique une fuite de cTnT dans la circulation par des dommages cellulaires ou une augmentation du renouvellement cellulaire. Les causes les plus fréquentes d'augmentation chronique et faible du cTnT sont les cardiopathies ischémiques et les affections caractérisées par une augmentation de la tension cardiaque (Omland, 2010).

Un autre mécanisme possible sous-jacent à l'élévation du cTnT pourrait être l'augmentation de la tension ventriculaire droite associée à l'hypertension pulmonaire (Hilde et al., 2013). Hattori et coll. ont décrit une association entre cTnT-hs et pression cardiaque droite dans une BPCO stable (Hattori et al., 2015). Il est concevable que l'implication du cœur droit explique à la fois une augmentation de cTnT-hs et une mortalité accrue dans les BPCO stables indépendamment de la fonction pulmonaire. Toutefois, le mécanisme de libération de troponine

cardiaque peut être influencé par d'autres comorbidités puisque les personnes âgées possèdent généralement plus qu'une comorbidité. C'est pourquoi des recherches supplémentaires sont recommandées pour mieux situer la MPOC par rapport aux autres comorbidités concernant l'effet des maladies chronique influençant sur le niveau de troponine cardiaque chez les personnes âgées sans syndrome coronarien aigu.

g. L'hypertension pulmonaire chronique

L'hypertension pulmonaire chronique (HPC) est parmi les comorbidités non cardiaques qui sont associées à des niveaux élevés de troponine. Plus spécifiquement, 14% des patients âgés souffrant d'HPC ont un niveau élevé de troponine T cardiaque. Cette élévation était associée à des fréquences cardiaques (FR) plus élevées et à une saturation en oxygène veineux mixte plus faible (Torbicki et al., 2003).

Récemment, certaines études ont proposé les mécanismes de libération de troponine dans les HPC (Van der Laarse, 2002). Ainsi, la dégradation intracellulaire primaire de la troponine est causée par une concentration intracellulaire excessive de Ca^{2+} dans le myocarde défaillant (Van der Laarse, 2002). Selon cette explication, la troponine sérique pourrait être un marqueur de la dégradation intracellulaire des protéines contractiles et pas nécessairement de la nécrose des myocytes (Van der Laarse, 2002). Quel que soit le mécanisme, une troponine cardiaque élevée en dehors du SCA peut biaiser le pronostic d'une comorbidité.

h. Les facteurs de risques

Le niveau de troponine peut être influencé par les facteurs de risque tels que le sexe, le tabac, l'obésité. Cette influence peut donc biaiser le diagnostic et le pronostic de telle maladie. C'est pourquoi il est primordial de les prendre en considération dans les recherches. Toutefois, nous avons noté un manque d'études qui ont abordé la question en considérant ces facteurs de risque. Dans ce sens, De Lemos et al. ont trouvé une corrélation entre l'augmentation de niveau de la troponine et les facteurs de risques tels que le tabac et l'obésité (De Lemos et al., 2010). Dans le même ordre d'idée, une étude a montré que le tabac peut influencer le niveau de troponine chez les patients présentant de MPOC (Webb et al., 2015). En ce qui concerne le sexe, des études récentes ont montré que les hommes plus âgés ont des niveaux plus élevés que les femmes âgées (Eggers et al., 2013; Sedighi et al., 2019).

1.2.9 Conclusion de la revue de la littérature

La majorité des études ont montré que l'âge constitue le principal déterminant de l'augmentation de niveau de troponine. De ce fait, une valeur de seuil cTnT-hs ajustée en fonction de l'âge devient nécessaire chez les personnes âgées (Kuster et al., 2015; Normann et al., 2012 ; Webb et al., 2015 ; Zhang et al., 2016). A l'inverse, plusieurs études ont rapporté que la présence des comorbidités cardiaques et extracardiaques est responsable de l'augmentation de la cTnT-hs (Eggers et al., 2008 ; Sedighi et al., 2019 ; Zeller et al., 2015). D'autres études connexes ont identifié un lien entre le niveau de troponine et le sexe ou le tabagisme (Webb et al., 2015 ; Zeller et al., 2015). Enfin, d'autres études ont montré un haut taux de mortalité chez les patients âgés présentant un niveau élevé de troponine élevé (Zaman et al., 2011; Zethelius, Johnston et Venge, 2006). Ces résultats ont été trouvés pour la plupart dans le cadre de devis rétrospectifs ou prospectifs (Kuster et al., 2015 ; Sedighi et al., 2019; Webb et al., 2015). Par exemple, dans l'étude de Sedighi et al., (2019), ils ont trouvé que l'augmentation de niveau de la troponine était plus associée aux comorbidités qu'à l'âge. L'un des avantages de cette étude était lié à sa grande taille d'échantillon. Cependant, la sévérité des comorbidités n'était pas étudiée et également les facteurs de confusion comme le tabac n'étaient pas étudiés. De même, dans l'étude de Webb et al., (2015) ont trouvé que l'augmentation de niveau de la troponine était plus associée à l'âge qu'aux comorbidités. Il s'agit d'une étude basée sur un devis rétro prospectif avec une taille d'échantillon de 3219 participants. Cependant, la sévérité des comorbidités n'était pas étudiée.

Bien que la mesure de cTnT-hs soit caractérisée par des bonnes qualités métrologiques lui permettant un meilleur diagnostic du syndrome coronarien aigu, l'interprétation du niveau de cTnT-hs chez les personnes âgées, en l'absence de SCA, constitue de véritable défi. Les pathologies chroniques peuvent présenter un effet, à des niveaux différents, sur la sécrétion de la troponine cardiaque. Ce point constitue, en outre, la principale question de recherche.

1.3 Question de recherche, objectifs et hypothèse

La question de recherche est la suivante : En l'absence de SCA, quel est l'effet de chacune des maladies chroniques sur le niveau de la troponine T cardiaque hypersensible chez les personnes âgées?

L'objectif principal vise à étudier l'association entre le type de maladies chroniques et le niveau de la troponine cardiaque hypersensible chez les patients âgés en l'absence de SCA. L'objectif secondaire : Étudier l'effet de facteurs de confusion (âge, sexe et tabac) sur le niveau de la troponine T cardiaque hypersensible chez les personnes âgées

Hypothèse : Nous supposons que le niveau de troponine cardiaque hypersensible chez les personnes âgées sans SCA, varie d'une maladie chronique à une autre.

II. Deuxième chapitre : Matériels et Méthodes

2.1 Dispositif de recherche :

Nous avons choisi une étude rétrospective sur la base de dossiers de patients admis aux urgences du CHUS entre 2012 à 2016. Le choix de cette période (2012-2016) repose sur le fait que le CIUSSS Estrie-CHUS a commencé l'utilisation de cTnT-hs dans le diagnostic des complications cardiaques. Ce devis nous permettra d'étudier notre question de recherche sur une population de grande taille, ce qui favorisera la généralisation des résultats obtenus. De plus, nous pensons qu'il s'agit du devis le plus adéquat pour répondre à notre question de recherche.

2.2 Population étudiée :

Nous avons sélectionné les patients âgés de ≥ 65 ans et qui ont été admis aux CHUS CIUSSS-Estrie, entre la période 2012 à 2016. Ceux-ci devaient présenter des douleurs thoraciques laissant présager un SCA non confirmé par les investigations cliniques subséquentes. Nous nous sommes intéressés à la fois à la concentration sanguine de la TnTc-hs qui a été recueillie au moment de l'admission à l'urgence et aux types de comorbidités enregistrés dans le dossier de chacun des patients.

A l'inverse, nous avons exclu :

- les personnes âgées présentent un SCA
- les personnes âgées ayant subi un arrêt cardiaque
- Les dossiers de patients dont les informations sont incomplètes.

2.3 Stratégies de recrutement:

Nous avons choisi un échantillonnage non probabiliste de type par convenance. En effet, nous avons sélectionné tous les dossiers de personnes âgées sans SCA et qui ont été admises au CIUSSS de l'Estrie CHUS entre 2012-2016.

Nous avons utilisé la base de données administrative (InfoCentre) qui enregistre les patients admis au CHUS CIUSSS-Estrie. Nous avons reçu pour chaque patient un sommaire des caractéristiques cliniques comme l'âge, le sexe, les comorbidités et les niveaux de la troponine cardiaque. Au total, 7062 patients (dossiers de patients) ont été recrutés. Par la suite, nous avons analysé tous les dossiers pour exclure les dossiers incomplets et les dossiers en double. Cette analyse a réduit la taille de notre échantillon à 6 822 patients répondant à nos critères de sélections.

2.4 Variables de l'étude:

a. Variables indépendantes

Nos variables indépendantes sont liées à la présence d'une maladie chronique par participant. Ceci nous a permis de déterminer quelle pathologie chronique a eu le plus d'influence sur le seuil de cTnT-hs. Nous avons retenu les pathologies les plus fréquentes chez les personnes âgées d'après la littérature (Statistique Canada, 2012). Ces dernières sont ; le diabète sucré, l'insuffisance cardiaque chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'insuffisance rénale, les cancers, l'hypertension artérielle, l'hypothyroïdie, l'anémie, la cardiomyopathie, l'hypertension pulmonaire, l'embolie pulmonaire, la pneumonie, l'accident vasculaire cérébral, la maladie vasculaire athérosclérotique, l'hémorragie sous-arachnoïdienne (AVC hémorragiques). Les comorbidités ont été simplement extraites à partir des dossiers.

b. Variable dépendante

Notre variable dépendante est la troponine cardiaque hypersensible (cTnT-hs). Nous allons dichotomiser cette variable selon le seuil de diagnostic de SCA, qui est 14 ng/dl. C'est-à-dire de 0- 14ng/dl est un niveau faible, alors que plus de 14ng/dl est un niveau élevé ($\leq 14 \text{ ng/L} = 0$ et $> 14 \text{ ng/L} = 1$).

En clinique, le cTnT-hs est mesuré en utilisant une méthode immuno-essais par électrochimiluminescence avec les analyseurs Roche Elecsys (Troponin T Stat, Roche Diagnostics, F.Hoffmann-La Roche Ltd, Bâle, Suisse), avec une limite de détection de 3 ng / dL. Ce bio marqueur permet de détecter des variations de troponine qui sont passé inaperçues avec la cTnT, en plus d'être moins coûteux. Il se caractérise en outre par une bonne sensibilité qui peut

atteindre 100% et par une spécificité qui peut atteindre 98% (Giannitsis et al. 2010). Seule la première mesure cTnt-hs de chaque patient a été retenue.

c. Variable descriptives sont l'âge et le sexe

2.5 Considération éthiques :

Notre étude a reçu l'approbation du comité d'éthique du CIUSSS de l'Estrie – CHUS.

Notre étude étant rétrospective, les données sont déjà collectées par l'info centre du CIUSSS de l'Estrie - CHUS. Il n'y a donc pas de processus de recrutement et de consentement. En d'autres termes, il n'y a pas un contact direct avec les participants et, donc, aucun risque pour eux.

L'info centre permet d'enregistrer les patients admis au CIUSSS de l'Estrie – CHUS, sous forme de codes. Les dossiers médicaux obtenus sont donc anonymes. En d'autres termes, il n'y a pas d'accès à des informations personnelles, il est donc impossible d'identifier les participants.

De plus, pour assurer la confidentialité et la sécurité des données, les données obtenues ont été enregistré dans l'ordinateur et n'est accessible qu'à l'équipe de recherche (Approbation#2018-2441).

2.6 Analyses statistiques :

Les variables continues sont exprimées en moyennes +/- écart-type. Les variables catégorielles sont exprimées en valeurs absolues et en pourcentages. Le test du chi carré ou test Pearson χ^2 a été utilisé pour évaluer la différence de prévalence des comorbidités en fonction du niveau de troponine. La régression logistique multiple a été utilisée pour déterminer l'effet de chaque comorbidité en tenant compte de facteurs de confusion qui sont l'âge, le sexe et le tabac. La sensibilité de cTnT-hs a été déterminée en utilisant les courbes ROC. La fiabilité de cTnT-hs a été déterminée en utilisant le test Kappa. Le test Hosmer-Lemeshow et des méthodes analytiques d'apprentissage automatique (ML) ont été utilisées pour prédire un modèle statistique approprié directement à partir de la base de données sans aucune hypothèse préalable sur une équation prédéfinie. Les données ont été analysées à l'aide logiciel SPSS (v24; IBM, USA). Le niveau de signification statistique de l'étude a été fixé à un $P < 0,01$, soit un seuil plus sévère considérant les analyses multiples et la grande taille d'échantillon.

III. Troisième chapitre : Résultats

3.1 Description de la population générale

Cette présente étude a été réalisée avec 6822 participants, l'échantillon comprenant un nombre équivalent d'hommes (49,5%) que de femmes (50,5%). L'âge moyen de notre population est 78,3ans avec un écart type de 8,36. La moyenne de troponine cardiaque est 29,51ng/dl avec un écart type de 20,7 (tableau1).

Tableau 1. La distribution de l'âge et les niveaux de cTnT-hs

Les variables	Nombres	Moyenne	Écart type	Médiane	estimateur ajusté	déviations absolue moyenne	MIN	MAX
Age	6822	78,39	8,36	78	78,1	10,83	65	104
cTnT-hs	6822	29,51	20,7	23	26,53	16,31	3	99

Mentionnons que deux patients de notre base de données avaient 104 ans, correspond à l'âge le plus élevé au sein de l'échantillon : un homme avec une valeur cTnT-hs de 42 ng / L et quatre comorbidités (anémie, HSA, HTA et pneumonie) et une femme avec une valeur cTnT-hs de 30 ng / L qui souffrait de la maladie d'Alzheimer et de cinq autres comorbidités (AVC, HTA, IR, hypothyroïdie et pneumonie).

La normalité de niveau cTnT-hs a été validé par le test d'Anderson-Darling ($P < 0,0001$). Cette distribution est présentée à la figure 8. Comme on peut le voir sur la figure 8, les niveaux de cTnT-hs n'étaient pas normalement distribués.

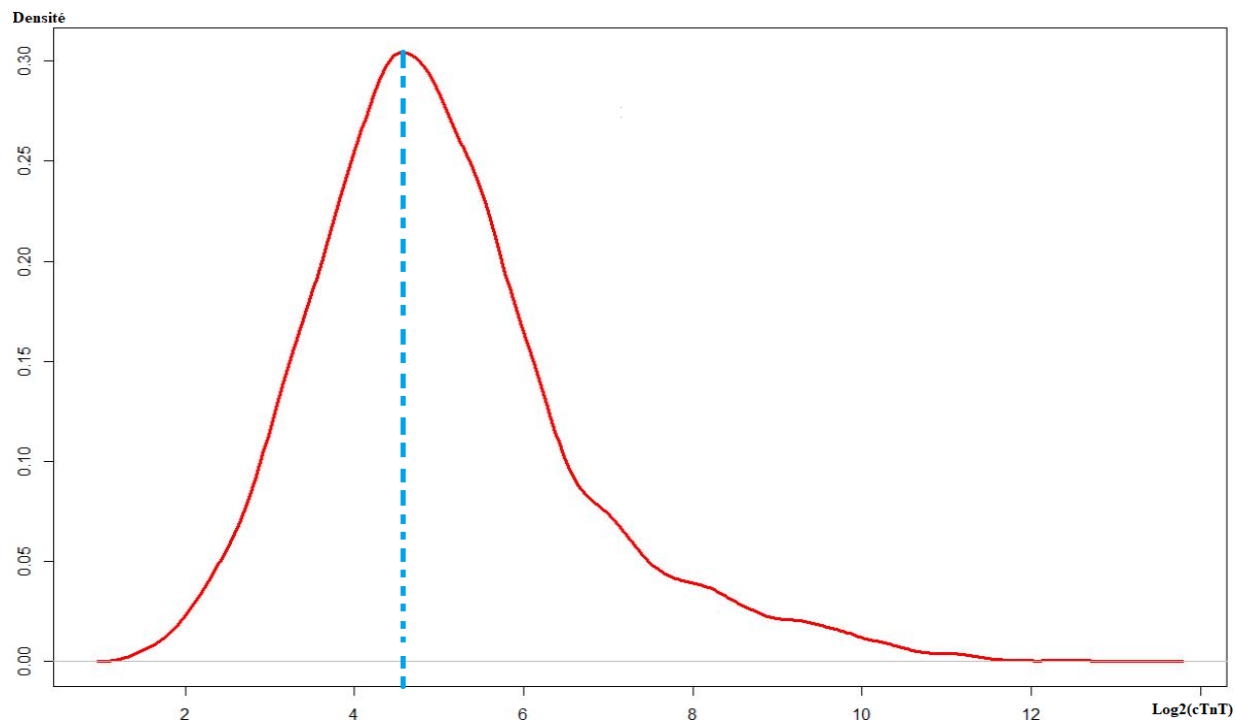


Figure 8. La distribution normale de cTnT hypersensible, Test d'Anderson-Darling, $\alpha < 0,01$

3.2 Description du niveau de troponine en fonction de l'âge

Sur les 6822 participants, une majorité (5461, soit 80%) ont un niveau élevé de cTnT-hs (cTnT-hs > 14ng/mL). Parmi ceux-ci, nous avons 2611 femmes et 2850 hommes. Aussi, nos résultats montrent que l'âge moyen des femmes ayant un niveau élevé de cTnT-hs était légèrement supérieur que celui des hommes, respectivement 81,28 ans et 77,75 ans.

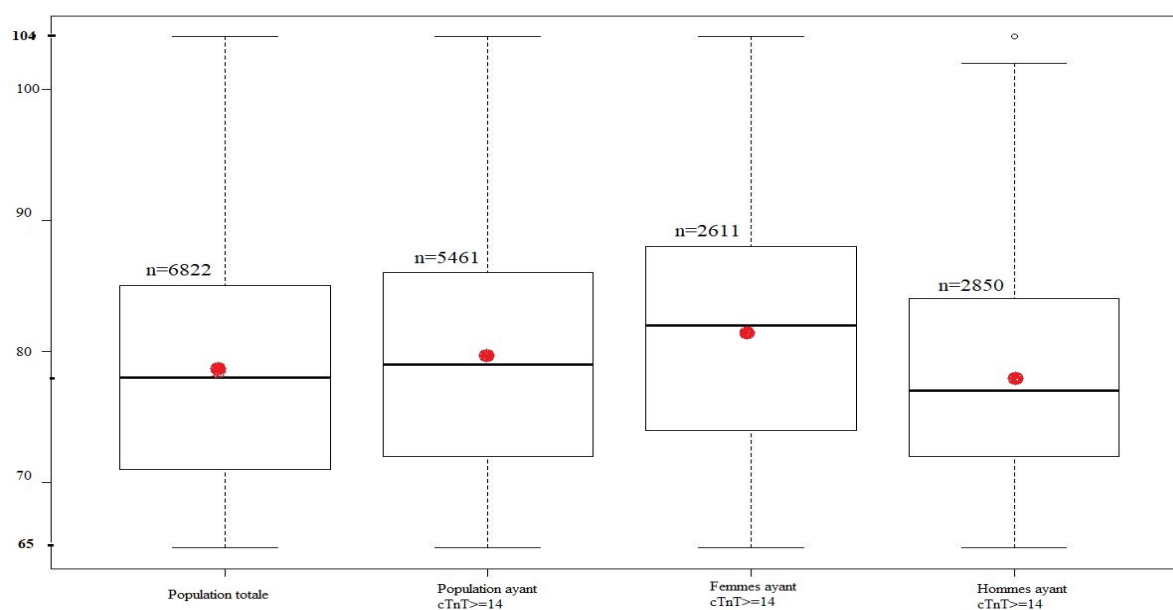


Figure 9. Boxplot pour la variable d'âge en fonction de sexe et cTnT-hs. Le point rouge représente l'âge moyen de la population dans chaque groupe. La barre dans chaque boîte représente l'âge médian.

3.3 Description des comorbidités

La figure 10 présente les proportions des comorbidités dans notre population. Nos résultats montrent que l'hypertension artérielle (HTA) était la comorbidité la plus observée (82%) dans notre population, alors que l'embolie pulmonaire (EP) était la moins observée (8%). Aussi, nous avons constaté que ces proportions varient en fonction de l'âge. Dans ce sens, sur le 82% des participants ayant HTA, 77% étaient compris entre [65,75ans [, 83% entre [75,85ans [et 89% entre [95,105ans [. Par ailleurs, une tendance inverse était observée avec le diabète, entre autres, la proportion de comorbidité diminuant avec l'âge. Plus spécifiquement, la proportion était 31% pour la tranche d'âge de [65,75ans [et elle a diminué jusqu'à 16% pour la tranche d'âge [95,105[.

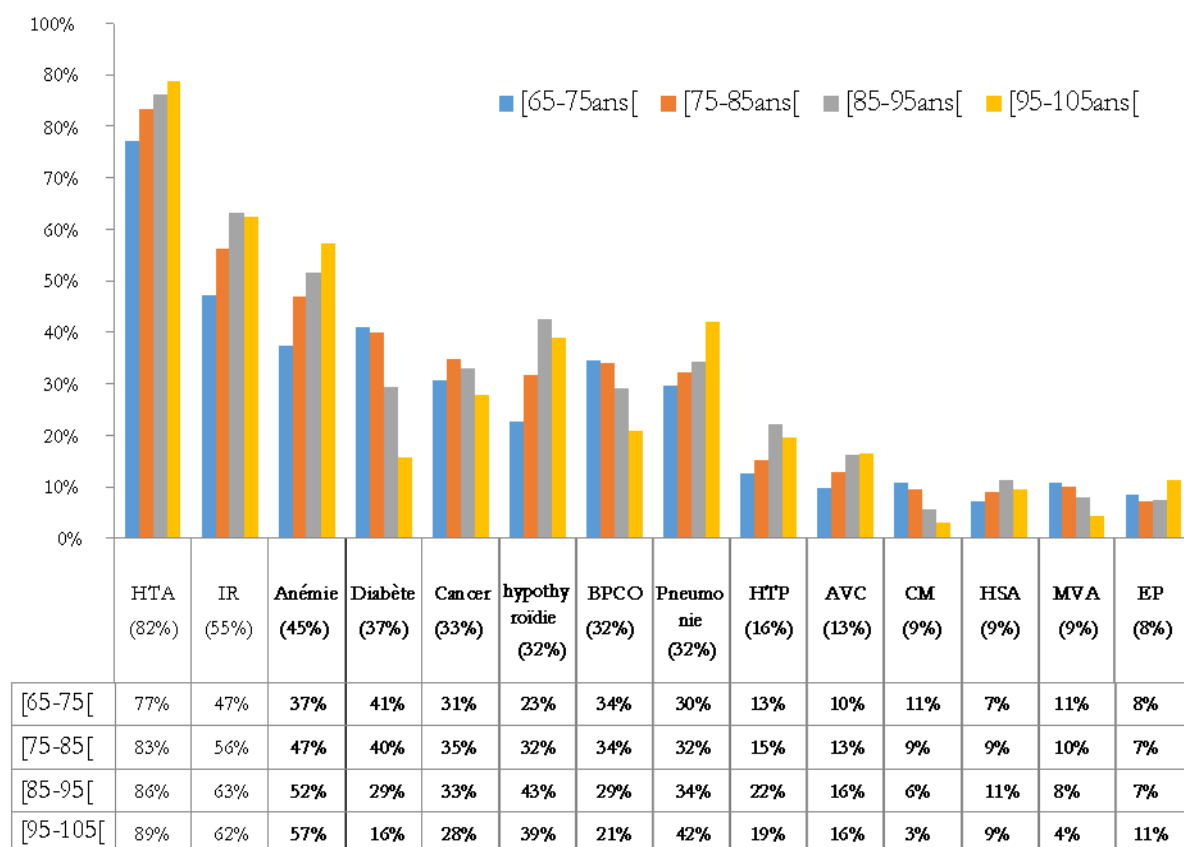


Figure 10. La proportion de chaque comorbidité en fonction de chaque groupe d'âge. HTA : hypertension artérielle ; IR : Insuffisance rénale ; BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive ; HTP : Hypertension Pulmonaire ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; CM : Cardiomyopathie ; HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne ; MVA : Maladies vasculaires athérosclérotiques ; EP : Embolie pulmonaire

3.4 Distribution du niveau de troponine en fonction des comorbidités et de sexe

De la répartition des participants en fonction du niveau de cTnT-hs chez les hommes, il résulte que l'hypertension artérielle (HTA) est la comorbidité la plus associée à un niveau élevé de cTnT-hs, suivi de l'insuffisance rénale (IR), du diabète et du bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), entre autres.

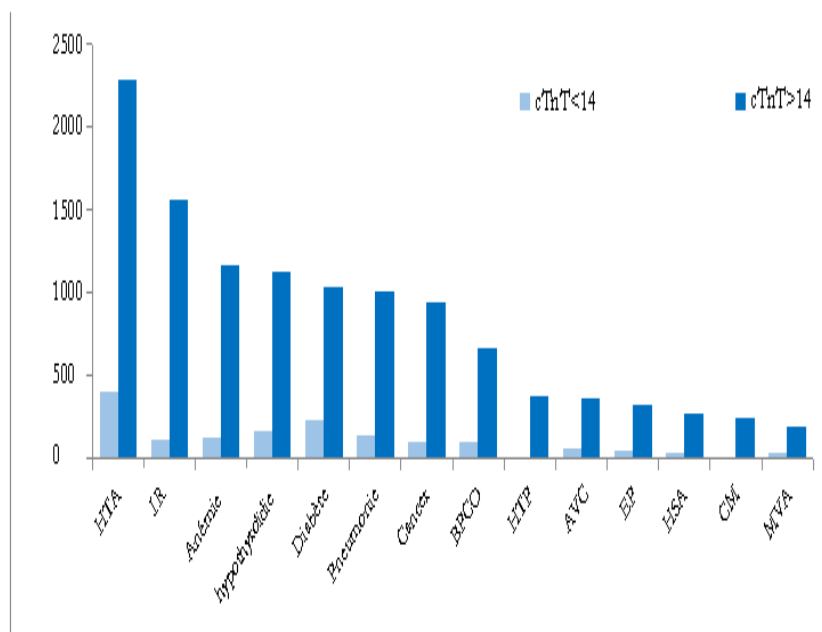


Figure 11. Proportion des hommes en fonction de cTnT-hs pour chaque comorbidité. HTA : hypertension artérielle ; IR : Insuffisance rénale ; BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive ; HTP : Hypertension Pulmonaire ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; CM : Cardiomyopathie ; HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne ; MVA : Maladies vasculaires athérosclérotiques ; EP : Embolie pulmonaire

La même tendance a été observée chez les femmes avec une prédominance de l'hypertension artérielle (HTA) suivie de l'insuffisance rénale (IR), de l'anémie et de l'hypothyroïdie, entre autres.

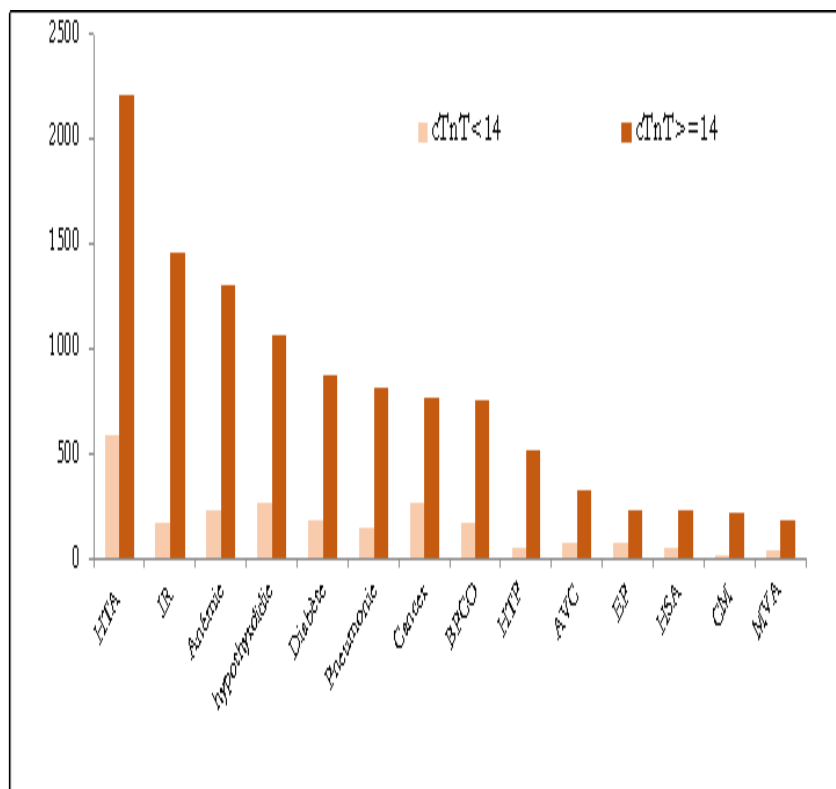


Figure 12. Proportion des femmes en fonction de cTnT-hs pour chaque comorbidité.

HTA : hypertension artérielle ; IR : Insuffisance rénale ; BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive ; HTP : Hypertension Pulmonaire ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; CM : Cardiomyopathie ; HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne ; MVA : Maladies vasculaires athérosclérotiques ; EP : Embolie pulmonaire

3.5 Effet des comorbidités et les facteurs de confusion sur le niveau de cTnT-hs

Le test du chi carré de Yates et le test exact de Fisher ont été utilisés pour évaluer les différences de prévalence d'une comorbidité en fonction du niveau de cTnT-hs. Les résultats révèlent une relation significative entre l'anémie, le cancer, les cardiomyopathies (CM), diabète, hypertension artérielle (HTA), hypertension pulmonaire (HTP), Insuffisance rénale (IR), broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et pneumonie et des niveaux élevés de cTnT-hs ($p < 0,0001$) (tableau 2).

Tableau 2. Le résultat du Khi carré (χ^2) et du test exact du Fisher pour chaque comorbidité en fonction de niveau cTnT-hs

Les comorbidités	test du χ^2 de Yates	Valeur de p de χ^2	Valeur de p de test exact de Fisher
IR	176,25	<0,0001	<0,0001
Anémie	61,968	<0,0001	<0,0001
HTP	50,243	<0,0001	<0,0001
CM	23,682	<0,0001	<0,0001
Pneumonie	22,962	<0,0001	<0,0001
HTA	22,071	<0,0001	<0,0001
Diabète	12,813	0,0003	0,0002
BPCO	10,172	0,001	0,001
Hypothyroïdie	4,76	0,0291	0,0272
Cancer	4,248	0,393	0,0394
AVC	3,349	0,0627	0,0633
HSA	2,458	0,1169	0,1128
EP	1,566	0,2109	0,1875
MVA	1,185	0,2763	0,2626

Le tableau 3 présente les rapports de cote des comorbidités. En effet, nos résultats montrent que l'insuffisance rénale (IR) est la maladie qui a plus d'impact sur le seuil de cTnT-hs avec un $OR=4,39$, $p<0,0001$. Autrement dit, une personne âgée avec une IR et sans SCA a 4 fois plus de risque d'avoir un niveau élevé de cTnT-hs en comparaison aux comorbidités. Il en est de même pour la cardiomyopathie ($OR=4,17$), mais si nous comparons les deux rapports de cote, nos résultats montrent que l'IR a le plus d'impact sur l'élévation de niveau de cTnT-hs.

Tableau 3. Le rapport de cote pour chaque comorbidité

Comorbidités	OR	Intervalle de confiance	Valeur de p
IR	4,392	[3,827, 5,054]	<0,0001
Anémie	2,230	[1,959, 2,544]	<0,0001
HTP	3,642	[2,850, 4,730]	<0,0001
CM	4,175	[2,925, 6,201]	<0,0001
Pneumonie	2,059	[1,780, 2,391]	<0,0001
HTA	1,716	[1,493, 1,969]	<0,0001
Diabète	1,681	[1,472, 1,924]	<0,0001
BPCO	1,599	[1,394, 1,839]	<0,0001
Hypothyroïdie	1,219	[1,070, 1,392]	<0,01
Cancer	0,831	[0,734, 0,940]	0,01786
AVC	1,229	[1,020, 1,491]	0,03819
HSA	1,523	[1,205, 1,947]	<0,001
EP	0,900	[0,728, 1,120]	0,1056
MVA	1,454	[1,159, 1,843]	0,01

Le tableau 4 montre les rapports de cote pour les facteurs confondant. Nos résultats montrent qu'il y a une association significative entre certains facteurs (âge et sexe) et l'augmentations de niveau de cTnT-hs. L'âge constitue toutefois le facteur de confusion le plus important dans l'interprétation de niveau de cTnT-hs comparé au sexe (respectivement OR=1,07 ; OR= 0,60, $p<0,0001$), bien que les hommes soient plus à risque de développer de pathologies chroniques essentiellement cardiovasculaires en comparaison avec les femmes avant la ménopause.

Tableau 4. Le rapport de cote pour chaque facteur de confondant

Facteurs de confusion	OR	Intervalle de confiance	Valeur de p
Age	1,071	[1,061, 1.081]	<0,0001
Tabac	0,680	[0,478, 0.976]	0,0313
Sexe (femme)	0,601	[0,520, 0.694]	<0,0001

Pour rendre les variables plus adaptées à la régression multiple, le logarithme des cotes a été utilisé. L'équation de régression est:

Logit (probabilité d'avoir un niveau élevé de cTnT-hs) = Interception + (a) âge + (b) sexe + (c) anémie + (d) accident vasculaire cérébral + (f) cancer + (g) cardiomyopathie + (h) diabète - (i) embolie pulmonaire + (j) hémorragie sous-arachnoïdienne + (k) hypertension artérielle + (l) hypertension artérielle pulmonaire + (m) hypothyroïdie + (n) insuffisance rénale + (o) maladie vasculaire athérosclérotique + (p) bronchopneumopathie chronique obstructive + (q) pneumonie + (r) tabagisme. Les lettres entre parenthèses représentent le coefficient suggéré (β) pour chaque catégorie.

Une régression logistique multiple binaire a été utilisée pour tester les prédicteurs de l'augmentation de niveau cTnT-hs et pour créer un modèle statistique prédictif. Les résultats de l'association entre toutes les variables dichotomiques (la présence d'une comorbidité) et des niveaux élevés de cTnT-hs sont présentés dans le tableau 5. Selon ces résultats, l'âge, le sexe (masculin) et le cancer avaient une association positive avec les niveaux élevés de cTnT-hs ($p \leq 0.01$), alors que l'anémie, la cardiomyopathie, le diabète, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance rénale et la bronchopneumopathie chronique obstructive avaient une association négative avec les niveaux de cTnT-hs. Une association positive suggère que cette élévation de troponine constitue un indicateur de gravité de ces comorbidités.

Nous avons ensuite retenu que les variables significatives ($p < 0.01$) dans notre analyse de régression. L'équation de régression s'est traduite par:

Logit (probabilité d'avoir des niveaux élevés de cTnT-hs) = Interception + (a) âge + (-b) sexe + (c) insuffisance rénale + (d) cardiomyopathie + (f) diabète + (g) anémie + (h) bronchopneumopathie chronique obstructive + (- i) le cancer. Les lettres entre parenthèses représentent le coefficient (β) pour chaque catégorie.

Tableau 5. Coefficients de régression logistique multiple des comorbidités

Coefficient	Estimé	SE	Valeur de Z	Valeur de p
Intercept	-2,954	0,423	-0,978	<0,0001
Age	0,066	0,003	16,825	<0,0001
Sexe (masculin)	0,443	0,060	7,302	<0,0001
Anémie	-0,192	0,060	-2,950	<0,01
AVC	0,053	0,093	0,567	0,57084
Cancer	0,196	0,061	3,171	<0,01
CM	-0,806	0,134	-5,980	<0,0001
Diabète	-0,224	0,065	-3,450	<0,001
EP	0,144	0,105	1,367	0,17178
HSA	-0,151	0,116	-1,303	0,19261
HTA	-0,108	0,071	-1,516	0,12944
HTP	-0,207	0,099	-2,087	0,03685
Hypothyroïdie	0,050	0,065	0,769	0,44205
IR	-0,066	0,065	-10,084	<0,0001
MVA	-0,001	0,109	-0,011	0,99141
Pneumonie	-0,133	0,072	-1,847	0,06479
Tabac	0,272	0,185	1,469	0,14192

Ces coefficients ont été déterminés après avoir divisé notre base de données au hasard. Les associations entre les variables catégorielles significatives et les niveaux élevés de cTnT-hs ont ensuite été réévaluées pour développer un algorithme permettant de déterminer la précision de notre équation (tableau 6).

Comme le montre le tableau 6, sur les 14 variables catégorielles, seules l'anémie, le cancer, la cardiomyopathie, le diabète, l'insuffisance rénale, la bronchopneumopathie chronique obstructive, le sexe (féminin) et l'âge démontre une association significative avec les niveaux de cTnT-hs. L'équation estimée ajustée est:

Logit (probabilité d'avoir des niveaux élevés de cTnT-hs chez un patient âgé sans SCA = $-4,299439 + (0,644846) \text{ âge} - 0,463643 \text{ (si femme)} + (0,219002) \text{ anémie} - 0,23736 \text{ (pour tout type de cancer)} + (0,627550) \text{ cardiomyopathie} + (0,245569) \text{ diabète} + (0,712729) \text{ insuffisance rénale} + (0,303810) \text{ bronchopneumopathie chronique obstructive}$.

Tableau 6. Coefficients de régression logistique multiple réduits des comorbidités

Coefficient	Estimé	SD	Valeur de Z	Valeur de p
Intercept	-4,299	0,352	-12,198	<0,0001
Age	0,644	0,004	14,039	<0,0001
Sexe (féminin)	0,463	0,071	-6,502	<0,0001
Anémie	0,219	0,077	2,822	<0,0001
Cancer	-0,237	0,073	-3,228	0,001
CM	0,627	0,156	4,109	<0,0001
Diabète	0,245	0,076	3,193	0,001
IR	0,712	0,077	9,242	<0,0001
COPD	0,303	0,080	3,794	<0,0001

Afin de calculer le taux de vrai positif le plus élevé (sensibilité) et le taux de faux positifs le plus bas (spécificité) du modèle, une matrice de confusion de cTnT-hs ($\kappa = 0,1856$, la valeur de p de test de McNamara $< 0,0001$) a été calculée. Le tableau 7 présente cette matrice.

Le test de Hosmer-Lemeshow (HL) a été utilisé comme test d'adéquation de notre modèle prédictif des risques. Les résultats du test HL ont montré que notre modèle prédictif est bien adapté aux données ($\chi^2 = 25,30$, $df = 8$, $p = 0,001$), car les taux cTnT-hs élevés reflètent la portion de vrai positive.

La courbe ROC a été utilisée afin de résumer les performances du modèle proposé sur les seuils possibles. Selon la courbe ROC, l'utilité de la régression logistique multiple a été estimée à environ 71% (AUROC = 0,71, IC 99% [0,70-0,89]). Autrement dit, à un seuil de 71%, nos résultats sont considérés comme statistiquement significatifs.

Étant donné la nature hétérogène des comorbidités et la nécessité d'identifier plus précisément l'impact de chaque comorbidité sur les niveaux de cTnT-hs, différentes méthodes de ML ont été utilisées pour prédire ou explorer et classer les sous-types de comorbidité. Ces dernières sont : AdaBoost, BernolliNB, Extra Trees, GaussianNB, Processus gaussien, Méthode des k plus proches voisins, régression logistique, Classification naïve bayésienne, Réseau de neurones artificiels, Forêt d'arbres décisionnels, Ridge et Machine à vecteurs de support (SVC)

Tableau 7. Matrice de confusion pour le 70% de notre échantillon, c'est-à-dire $N = 4775$

Prédiction	Faux positif	Vrai positif
cTnT-hs pas élevé	280	183
cTnT-hs élevé	999	3313

IV. Quatrième chapitre : Discussion

4.1 Discussion des résultats :

L'émergence des pathologies cardiovasculaires associées au processus du vieillissement constitue un enjeu majeur pour la biologie médicale et pose un réel problème de santé publique non seulement au Canada mais aussi dans le reste du monde. En effet, la prise en charge diagnostique des patients âgés admis aux urgences pour une douleur thoracique repose essentiellement sur des examens clinique et biologique, parmi lesquels la troponine occupe une place importante. Cependant, bien que le cTnT-hs soit un marqueur qui ait apporté une contribution significative au diagnostic des événements myocardiques aigus, l'interprétation des niveaux de cTnT-hs reste un défi chez les personnes âgées sans SCA et avec comorbidité (Morrow, 2006).

Cette étude visait à déterminer les effets des types comorbidités sur le niveau de cTnT-hs chez les personnes âgées sans SCA. Plus spécifiquement, notre visée était d'identifier la comorbidité qui avait plus d'impact sur le niveau de cTnT-hs. Nous supposons que le niveau de troponine chez les personnes âgées sans SCA variait selon le type de maladie chronique. Les résultats de la présente étude montrent que le seuil de cTnT-hs augmente plus en fonction de la présence / nombre de comorbidité qu'avec l'âge. Ces résultats ont été confirmés à travers plusieurs méthodes d'analyse statistique (OR=1,07, CI 99% [1,06185, 1,081788], $P<0.0001$). Ces derniers sont en accord avec d'autres études antérieures, qui avaient montré que l'élévation de cTnT-hs chez les personnes âgées était plus influencée par des comorbidités sous-jacentes que l'âge lui-même (Borna et al., 2016 ; Covino et al., 2012 ; Sedighi et al., 2019).

L'une des particularités de notre étude comparée aux études antérieures étaient liées aux comorbidités associées. En effet, notre étude est la première à évaluer l'impact de 14 pathologies chroniques sur le niveau plasmatique de cTnT-hs. Les études antérieures ont étudié au maximum 7 comorbidités, ce qui peut constituer une limite. Il se peut que, dans leurs études, une élévation de cTnT-hs ait été associée à une pathologie donnée sous-jacente qu'ils n'ont pas évaluée et qui constitue en réalité le moteur de la sécrétion de la troponine (Olivieri et al., 2012). En explorant 14 comorbidités, notre étude contribue à réduire ce biais potentiel en élargissant le diagnostic différentiel des autres pathologies pouvant induire une sécrétion de troponine.

Dans notre étude, les pathologies associées à une forte élévation de cTnT-hs étaient la cardiomyopathie, l'hypertension artérielle, insuffisance rénale, Bronchopneumopathie chronique obstructive et Hypertension pulmonaire, entre autres. Des recherches antérieures ont

rapporté des résultats similaires (Neukamm et al., 2013 ; Lankeit et al., 2010 ; Filusch et al., 2010). Notre étude offre toutefois un éclairage particulier en termes de comorbidités explorées, ceci nous a permis en effet de réduire au maximum le biais d'omission de certaines pathologies ayant un impact direct sur les niveaux de cTnT-hs. Ce qui n'a pas été le cas dans les études antérieures.

Les données issues de littérature scientifique ont rapporté une augmentation des niveaux de cTnT-hs associées à certaines pathologies dégénératives dont le cancer. Dans notre étude, même si le cancer était associé à un niveau élevé de cTnT-hs, il demeurait inférieur à celui des autres pathologies chroniques dont insuffisance rénale et la cardiomyopathie ($\beta = -0,23736$, $P = 0,001$). Cette faible corrélation peut être expliquée par l'effet de la chimiothérapie (Simoes et al., 2018 ; Johnston, Chase et Pinto, 2018).

Par ailleurs, des études ont rapporté que les élévations de cTnT-hs associées à de l'insuffisance rénale constituent un facteur pronostic de la sévérité de la maladie (McGill et al., 2010 ; De Zoysa, 2004). Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par la forte corrélation déjà démontré entre l'insuffisance rénale et les pathologies cardiovasculaires lesquelles sont liées à une sécrétion accrue de cTnT-hs.

Les observations issues de notre étude, ainsi que d'autres études, suggèrent une révision de seuil de cTnT-hs. La raison est liée à la forte élévation de niveau de troponine en comparaison avec le seuil de référence 14 ng/dl. En d'autres termes, ce seuil de référence devrait être revu afin de prendre en compte les impacts de l'âge et des comorbidités (Kuster et al., 2015 ; Sedighi et al., 2019).

De même, nous avons constaté que le niveau de cTnT-hs était plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Ce résultat est en accord avec celui de Sedighi et al (2019) qui ont rapporté le même résultat. Cependant, d'autres études comme Ferray et al (2019) ont montré des résultats inverses. Ces différences pourraient s'expliquer par le rôle protecteur des hormones sexuelles avant la ménopause contre les pathologies cardiovasculaires.

Il a été rapporté dans la littérature scientifique que le tabac constitue un facteur de confusion important dans la sécrétion de cTnT-hs (Webb et al., 2015). Toutefois, les résultats issus de notre étude, ont montré que le tabac n'est pas significativement associé au niveau de troponine.

Selon le modèle statistique utilisé, nous avons pu déterminer les comorbidités qui ont plus d'impact sur le niveau de cTnT-hs. Ces dernières sont ; l'insuffisance rénale ($\beta=0,712729$, $P<0,0001$), la cardiomyopathie ($\beta=0,62755$, $P<0,0001$), la bronchopneumopathie chronique obstructive ($\beta=0,30381$, $P<0,0001$), le diabète ($\beta=0,245569$, $P<0,0001$) et l'anémie ($\beta=0,219002$, $P<0,0001$). Dans le même sens, malgré que l'âge ait été associé à une élévation du cTnT-hs chez les patients âgés sans SCA, la présente étude a montré que l'IR joue le rôle le plus important dans l'élévation du cTnT-hs ($\beta=0,712729$, $P<0,0001$ pour IR vs. $\beta=0,644846$, $P<0,0001$ pour l'âge). D'un point de vue clinique, ces résultats suggèrent que l'insuffisance rénale constitue une piste non négligeable dans l'évaluation de risque cardiaque chez la personne âgée.

4.2 Forces et limites :

Cette présente étude se caractérise par une bonne validité interne puisque nous avons contrôlé certains facteurs de confusion reconnus, tels que l'âge, le sexe et la consommation de tabac. Aussi, notre grande taille d'échantillon favorise la généralisation de données. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui a évalué l'impact de 14 comorbidités sur le niveau de cTnT-hs, ce qui permet de réduire le biais diagnostique. De plus, l'utilisation d'un modèle statistique prédictif de l'augmentation de niveau de cTnT-hs est utile au niveau clinique, car il est plus sensible dans la détection de variation de seuil de troponine. Aussi, cette étude contribue à l'avancement des connaissances en offrant un éclairage différent en ce qui concerne la relation entre les niveaux élevés de cTnT-hs et l'âge, comparativement aux études antérieures. Il ne suggère pas d'effets significatifs de l'âge sur le cTnT-hs et propose que l'élévation du cTnT-hs observée chez les patients gériatriques soit liée à certaines comorbidités.

De l'autre côté, le devis utilisé expose à des biais d'informations, parce qu'il s'agit d'un devis rétrospectif dans lequel nous n'avons pas pu rencontrer les participants. De plus, d'autres facteurs confondants, tels que la médication entre autres, auraient pu être ajoutés dans les modèles (mais n'étaient pas disponibles dans la base de données).

V. Cinquième chapitre : Conclusion

Cette présente étude confirme que, hormis le SCA, le seuil de cTnT-hs peut être influencé par plusieurs pathologies sous-jacentes dont la cardiomyopathie, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale. Toutefois, il est primordial d'élaborer des directives précises pour évaluer l'augmentation de cTnT-hs chez les personnes âgées sans SCA et avec comorbidités dans les salles d'urgence. En effet, ces informations seraient utiles dans le diagnostic différentiel des pathologies associées à une sécrétion de cTnT-hs. De même, la prise en charge des patients gériatriques présentant des comorbidités et des taux élevés de cTnT-hs nécessite des clarifications par rapport à l'étiologie sous-jacente.

Perspectives :

Les études futures devront déterminer les mécanismes physiopathologies des comorbidités associées à l'élévation de cTnT-hs. En effet, étant donné qu'il a été rapporté dans la littérature scientifique que l'élévation de cTnT-hs au cours de l'insuffisance rénale constitue un facteur pronostic de la gravité de la maladie, il serait pertinent de déterminer les mécanismes qui sous-tendent cette production accrue de cTnT-hs. De même, il serait pertinent déterminer la relation entre la mortalité et les niveaux élevés de cTnT-hs chez les patients âgés sans SCA et avec comorbidités.

Références

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (2013). *Dosage de la troponine cardiaque hypersensible pour le diagnostic rapide du syndrome coronarien aigu et de l'infarctus aigu du myocarde au service des urgences : évaluation de l'efficacité clinique et de la rentabilité.*

<https://www.cadth.ca/fr/dosage-de-la-troponine-cardiaque-hypersensible-pour-le-diagnostic-rapide>

Agence de la santé publique du Canada (2009). *Sommaire de rapport : Suivi des maladies du cœur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada 2009, Maladies chroniques au Canada.*

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/promotion-sante-prevention-maladies-chroniques-canada-recherche-politiques-pratiques/vol-29-no-4-2009/sommaire-rapport-suivi-maladies-coeur-accidents-vasculaires-cerebraux-canada-2009.html>

Agborsangaya, C. B., Ngwakongnwi, E., Lahtinen, M., Cooke, T. et Johnson, J. A. (2013). Multimorbidity prevalence in the general population: the role of obesity in chronic disease clustering. *BMC Public Health*, 13(1), 1-13.

Anderson, P. A., Greig, A., Mark, T. M., Malouf, N. N., Oakeley, A. E., Ungerleider, R. M., ... Kay, B. K. (1995). Molecular basis of human cardiac troponin T isoforms expressed in the developing, adult, and failing heart. *Circulation Research*, 76(4), 681-686.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.76.4.681>

Apple, F et Sandoval, Y. (2015). Implementing High Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Laboratory News*.
<https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2015/december/implementing-high-sensitivity-cardiac-troponin-assays>

Apple, F. S., Murakami, M. M., Pearce, L. A. et Herzog, C. A. (2002). Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation*, 106(23), 2941-2945.

Arbogast, P. G. et Ray, W. A. (2009). Use of disease risk scores in pharmacoepidemiologic studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 18(1), 67-80.

Archan, S. et Fleisher, L. A. (2010). From Creatine Kinase-MB to Troponin: The Adoption of a New Standard. *Anesthesiology*, 112, 1005-1012.

Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., ... Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89-95.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

Banach, M., Drozd, J., Okonski, P., Rysz, J. (2005). Immunological aspects of the statins' function in patients with heart failure: a report from the Annual Conference of ESC - Heart Failure 2005. *Cell Mol Immunol* ;2(6):433-7.

Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S. et Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet*, 380(9836), 37-43.

Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., ... Muntner, P. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135(10), e146-e603.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>

Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Bao, W., Newman, W. P., Tracy, R. E., et Wattigney, W. A. (1998). Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *The New England Journal of Medicine*, 338(23), 1650-1656.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199806043382302>

Bergmann, O., Bhardwaj, R. D., Bernard, S., Zdunek, S., Barnabé-Heider, F., Walsh, S., ... Frisén, J. (2009). Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 324(5923), 98-102.
<https://doi.org/10.1126/science.1164680>

Berrut, G. et de Decker, L. (2015). Évaluation des comorbidités chez la personne âgée. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 13(S1), 7-12.
<https://doi.org/10.1684/pnv.2015.0543>

Bertrand, M. E. (2009). Non-ST-Segment Elevation Coronary Syndromes: European Society of Cardiology Guidelines. Dans Bertrand, M. E. et Spencer B. King, S.B. (dir.), *Acute Coronary Syndromes: A Handbook for Clinical Practice* (p. 1-320). Wiley-Blackwell.

<https://doi.org/10.1002/9781444312850.ch17>

- Boerwinkle, E. (2009). Correlates of Carotid Plaque Presence and Composition as Measured by MRI: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2(4), 314-322. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.823922>
- Bolton, E., et Rajkumar, C. (2011). The ageing cardiovascular system. *Reviews in Clinical Gerontology*, 21(02), 99-109. <https://doi.org/10.1017/S0959259810000389>
- Borna, C., Frostred, K. L., et Ekelund, U. (2016). Predictive role of high sensitivity troponin T within four hours from presentation of acute coronary syndrome in elderly patients. *BMC Emergency Medicine*, 16 (1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12873-015-0064-z>
- Cannon, C.P., McCabe, C.H., Stone, P.H., Rogers, W.J., Schactman, M., Thompson, B.W., ... Braunwald, E.(1997). The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary. *J Am Coll Cardiol*, 30(1):133-140. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00160-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00160-5)
- CNFS. (2020). Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). <https://cnfs.ca/pathologies/maladie-pulmonaire-obstructive-chronique-mpoc>
- Covino, M., Simeoni, B., Montalto, M., Burzotta, F., Buccelletti, F., Carbone, L., ...Gentiloni Silveri, N. (2012). Reduced performance of Troponin T for acute coronary syndromes diagnosis in the elderly and very elderly patients: a retrospective study of 2688 patients. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, 16 (S1), 8-15.
- Danese, E., Montagnana, M., Giudici, S., Aloe, R., Franchi, M., Guidi, G. C. et Lippi, G. (2013). Highly-sensitive troponin I is increased in patients with gynecological cancers. *Clinical Biochemistry*, 46(12), 1135-1138.
- Davidson, N.E. et Helzsouer, K. J. (2002). DECISION MAKING WITH CARDIAC TROPONIN TESTS. *The New England Journal of Medicine*, 346(26), 2079-2082.
- De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, ... Das, S. R. (2010). Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 304(22), 2503-2512. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1768>
- De Zoysa, J. R. (2004). Cardiac troponins and renal disease. *Nephrology*, 9, 83-88. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2003.00235.x>

- Eggers, K. M., Al-Shakarchi, J., Berglund, L., Lindahl, B., Siegbahn, A., Wallentin, L. et Zethelius, B. (2013). High-sensitive cardiac troponin T and its relations to cardiovascular risk factors, morbidity, and mortality in elderly men. *American Heart Journal*, 166(3), 541-548.
- Eggers, K. M., Lind, L., Ahlström, H., Bjerner, T., Ebeling Barbier, C., Larsson, A., ... Lindahl, B. (2008). Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *European Heart Journal*, 29(18), 2252-2258. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn327>
- Elixhauser, A., Steiner, C., Harris, D. R. et Coffey, R. M. (1998). Comorbidity measures for use with administrative data. *Medical Care*, 36(1), 8-27.
- Feng, J., Schaus, B. J., Fallavollita, J. A., Lee, T. C. et Canty, J. M., Jr. (2001). Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*, 103(16), 2035-2037.
- Ferry, A. V., Anand, A., Strachan, F. E., Mooney, L., Stewart, S. D., Marshall, L., ... Mills, N. L. (2019). Presenting Symptoms in Men and Women Diagnosed With Myocardial Infarction Using Sex-Specific Criteria. *Journal of the American Heart Association*, 8(17), 1-16.
- Filusch, A., Giannitsis, E., Katus, H. A. et Meyer, F. J. (2010). High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Sci (Lond)*, 119(5), 207-13.
- French, J.K. et White, H. D. (2004). Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. *Heart*, 90(1), 99-106.
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D. et Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The Journal of Gerontology*, 59A (3), 255-263. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.M255>
- Fricourt, P., Lemarcis, L. et Poitrineau, O. (2002). Infarctus du myocarde du sujet âgé. *La revue de Gériatrie*, 27 (4), 277-288.
- Gagne, J. J., Glynn, R. J., Avorn, J., Levin, R. et Schneeweiss, S. (2011). A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(7), 749-759.
- Gao, W. D., Atar, D., Liu, Y., Perez, N. G., Murphy, A. M. et Marban, E. (1997). Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circulation Research*, 80(3), 393-399.

- Giannitsis, E., Becker, M., Kurz, K., Hess, G., Zdunek, D. et Katus, H. A. (2010). High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Evolving Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome and Negative Troponin Results on Admission. *Clinical Chemistry*, 56(4), 642-650. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.134460>
- Giordano, S., Estes, R., Li, W., George, R., Gilford, T., Glasgow, K.,... Chiasera, J.M. (2018). Troponin Structure and Function in Health and Disease. *American Society for Clinical Laboratory Science*, 30(4), 1-22.
- Goubran, H. A., Kotb, R. R., Stakiw, J., Emara, M. E. et Burnouf, T. (2014). Regulation of tumor growth and metastasis: the role of tumor microenvironment. *Cancer Growth and Metastasis*, 7, 9-18. <https://doi.org/10.4137/CGM.S11285>
- Hallén, J., Johansen, O. E., Birkeland, K. I., Gullestad, L., Aakhus, S., Endresen, K., ... Atar, D. (2010). Determinants and prognostic implications of Cardiac Troponin T measured by a sensitive assay in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 9(52), 1-8. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-9-52>
- Hamm, C. W., Goldmann, B. U., Heeschen, C., Kreymann, G., Berger, J. et Meinertz, T. (1997). Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *The New England Journal of Medicine*, 337(23), 1648-1653. <https://doi.org/10.1056/NEJM199712043372302>
- Hansson, G. K., et Hermansson, A. (2011). The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology*, 12(3), 204-212. <https://doi.org/10.1038/ni.2001>
- Hattori K, Ishii T, Motegi T, Kusunoki Y, Gemma A et Kida K. (2015). Relationship between serum cardiac troponin T level and cardiopulmonary function in stable chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*, 10, 309-320.
- Hessel, M. H. M., Atsma, D. E., van der Valk, E. J. M., Bax, W. H., Schalij, M. J. et van der Laarse, A. (2008). Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Archiv: European Journal Of Physiology*, 455(6), 979-986.

- Hijazi, Z., Oldgren, J., Andersson, U., Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Hohnloser, S. H., ... Wallentin, L. (2012). Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*, 125(13), 1605-1616. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729>
- Hilde, J. M., Skjorten, I., Grøtta, O. J., Hansteen, V., Melsom, M. N., Hisdal, J., ... Steine, K. (2013). Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *Journal Of The American College Of Cardiology*, 62(12), 1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.091>
- Institut Cardiologie de Montréal (2019). Maladies cardiovasculaires - Syndrome coronarien aigu (SCA). <https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies-cardiovasculaires/syndrome-coronarien-aigu-sca>
- Institut de la statistique de Québec (2014). Perspectives démographiques du Québec et des régions, 2011-2061. <https://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/perspectives/perspectives-2011-2061.pdf>
- James, S., Armstrong, P., Califf, R., Simoons, M. L., Venge, P., Wallentin, L. et Lindahl, B. (2003). Troponin t levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the gusto-iv trial. *The American Journal of Medicine*, 115(3), 178-184. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(03\)00348-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00348-6)
- Keller, T., Zeller, T., Peetz, D., Tzikas, S., Roth, A., Ewa Czyz, E., ... Blankenberg, S.(2009). Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 361, 868–77.
- Khan, N.A., Hemmelgarn, B.R., Tonelli, M., Thompson, C.R. et Levin, A. (2005). Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation*, 112(20), 3088-3096.
- Kim, M., Kim, H., Kim, N. N., Yoon, H., et Ahn, S. (2011). A rotational ablation tool for calcified atherosclerotic plaque removal. *Biomedical Microdevices*, 13(6), 963-971. <https://doi.org/10.1007/s10544-011-9566-y>

Kociol, R. D., Pang, P. S., Gheorghiade, M., Fonarow, G. C., O'Connor, C. M. et Felker, G. M. (2010). Troponin Elevation in Heart Failure: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1071-1078.

Kurz, K., Giannitsis, E., Zehlele, J. et Katus, H. A. (2008). Highly sensitive cardiac troponin T values remain constant after brief exercise- or pharmacologic-induced reversible myocardial ischemia. *Clinical Chemistry*, 54(7), 1234-1238.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.097865>

Kuster, N., Monnier, K., Baptista, G., Dupuy, A.-M., Badiou, S., Bargnoux, A.-S., ... Cristol, J.-P. (2015). Estimation of age- and comorbidities-adjusted percentiles of high-sensitivity cardiac troponin T levels in the elderly. *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*, 53(5), 691-698. <https://doi.org/10.1515/ccm-2014-0121>

Lankeit, M., Friesen, D., Aschoff, J., Dellas, C., Hasenfuss, G., Katus, H., Konstantinides, S. et Giannitsis, E. (2010) Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism, *Eur Heart J*, 31(15), 1836-44

Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420, 868-874.
<https://doi.org/10.1038/nature01323>

Lim, E., Choy, L. L., Flaks, L., Mussa, S., Van Tornout, F., Van Leuven, M. et Parry, G. W. (2006). Detected troponin elevation is associated with high early mortality after lung resection for cancer. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 1(37), 1-8.

Lind, L. (2003). Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 169(2), 203-214. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00012-1)

Lippi, G. (2016). Biomarkers: Novel troponin immunoassay for early ACS rule-out. *Nature Reviews. Cardiology*, 13(1), 9-10. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.174>

Marengoni, A., Rizzuto, D., Wang, H.-X., Winblad, B. et Fratiglioni, L. (2009). Patterns of Chronic Multimorbidity in the Elderly Population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 225-230.

- McDonald, K. M., Sundaram, V., Bravata, D. M., Lewis, R., Lin, L., Kraft, S., ... K, D. (2007). Closing the Quality Gap: A Critical Analysis of Quality Improvement Strategies, Volume 7- Care Coordination. *Technical Review*, 9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44015/pdf/Bookshelf_NBK44015.pdf
- McGill, D., Talaulikar, G., Potter, J. M., Koerbin, G. et Hickman, P. E. (2010) Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure, *Clin Chim Acta*. 411, 936-9.
- Mega, J. L., Morrow, D. A., Sabatine, M. S., Zhao, X., Snapinn, S. M., DiBattiste, P. M., ... Thérroux, P. (2005). Correlation between the TIMI risk score and high-risk angiographic findings in non-ST-elevation acute coronary syndromes: Observations from the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) trial. *American Heart Journal*, 149(5), 846-850. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.042>
- Mehta, R. H., Rathore, S. S., Radford, M. J., Wang, Y., Wang, Y. et Krumholz, H. M. (2001). Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(3), 736-741.
- Mohammed, A. A. et Januzzi, J. L. (2010). Clinical applications of highly sensitive troponin assays. *Cardiology in Review*, 18(1), 12-19. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181c42f96>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. et PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine*, 151(4), 264-269, W64. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>
- Moreno, R., Costa, R. G., Mazar, R. C., Silva, M. B., de Souza, M. G., Murad, N., ... Fonseca, F. L. A. (2014). Evaluation of ultrasensitive cardiac Troponin I levels in patients with breast cancer during chemotherapy. *Clinica Chimica Acta*, 428, 70-71. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.11.001>
- Morrow, D. A. (2006). *Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Disease (Contemporary Cardiology)* (1st éd.). Softcover reprint of hardcover.

- Morrow David A. et de Lemos James A. (2007). Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation*, 115(8), 949-952. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110>
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., et ... Mackey, R. H. (2016). Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update-A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), 447-454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>
- Mueller, W. H. (1991). Biological markers in epidemiology. *American Journal of Human Biology*, 3(2), 218-219
- Narula, J., Haider, N., Virmani, R., DiSalvo, T. G., Kolodgie, F. D., Hajjar, R. J., ... Khaw, B. A. (1996). Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 335(16), 1182-1189.
- Neukamm, A. M., Hoiseith, A. D., Hagve, T. A., Soyseth, V. et Omland, T. (2013). High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD. *Heart*, 99, 382-7
- Neukamm, A., Einvik, G., Didrik Høiseith, A., Søyseth, V., Henrik Holmedahl, N., Kononova, N. et Omland, T. (2016). The prognostic value of measurement of high-sensitive cardiac troponin T for mortality in a cohort of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *BMC Pulmonary Medicine*, 16(164), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0319-9>
- Normann, J., Mueller, M., Biener, M., Vafaie, M., Katus, H. A. et Giannitsis, E. (2012). Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department. *American Heart Journal*, 164(5), 698-705.
- Ohman, E. M., Armstrong, P. W., Christenson, R. H., Granger, C. B., Katus, H. A., Hamm, C. W., ... Topol, E. J. (1996). Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *The New England Journal of Medicine*, 335(18), 1333-1341. <https://doi.org/10.1056/NEJM199610313351801>
- Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., Kajstura, J., Cheng, W., Nitahara, J. A., ... Anversa, P. (1997). Apoptosis in the failing human heart. *The New England Journal of Medicine*, 336(16), 1131-1141. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361603>

Olivieri, F., Galeazzi, R., Giavarina, D., Testa, R., Abbatecola, A. M., Ceka, A., ...Antonicelli, R. (2012). Aged-related increase of high sensitive Troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev.* 133(5), 300-305.

Omland, T. (2010). New features of troponin testing in different clinical settings. *Journal of Internal Medicine*, 268(3), 207-217. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02253.x>

Omland, Torbjørn, de Lemos, J. A., Sabatine, M. S., Christophi, C. A., Rice, M. M., Jablonski, K. A., ... Braunwald, E. (2009). A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. *The New England journal of medicine*, 361(26), 2538-2547. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805299>

Organisation des Nations Unies (2017). Perspectives démographiques mondiales : révisions 2017. <http://www.un.org/fr/sections/issues-depth/ageing/index.html>

Organisation des Nations unies (2015). Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/

Organisation des Nations unies (2015). World Population Ageing 2015. https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf

Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., Sr, D'Agostino, R. B., Jr et Vasan, R. S. (2008). Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statistics in Medicine*, 27(2), 157-172. <https://doi.org/10.1002/sim.2929>

Perry, S. V. (1998). Troponin T: genetics, properties and function. *Journal of Muscle Research & Cell Motility*, 19, 575-602. <https://doi.org/10.1023/A:1005397501968>

Rains MG, Laney CA, Bailey AL et Campbell CL. (2014). Biomarkers of acute myocardialinfarction in the elderly: troponin and beyond. *Clinical Interventions in Aging*, 9,1081-1090. <https://doi.org/10.2147/CIA.S31522>

Rittger, H., Rieber, J., Breithardt, O., Dücker, M., Schmidt, M., Abbara, S., ... Brachmann, J. (2011). Influence of age on pain perception in acute myocardial ischemia: A possible cause for delayed treatment in elderly patients. *International Journal of Cardiology*, 149 (1), 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.046>

Roberts, R. et Kleiman, N. S. (1994). Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a « new diagnostic mind-set ». *Circulation*, 89(2), 872–881

- Roger, V. L. (2007). Epidemiology of Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*, 91(4), 537-552. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.03.007>
- Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., ...Turner, M. B. (2012). Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), 188-97
- Xu, R. Y., Zhu, X. F. et Ye, P. (2013). High-sensitive cardiac troponin T. *Journal of Geriatric Cardiology*, 10, 102–109.
- Sabatine, M. S., Morrow, D. A., de Lemos, J. A., Jarolim, P. et Braunwald, E. (2009). Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *European Heart Journal*, 30(2), 162-169. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn504>
- Sandoval, Y. et Apple, F. S. (2014). The global need to define normality: the 99th percentile value of cardiac troponin. *Clinical Chemistry*, 60(3), 455-462. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.211706>
- Saunderson, C. D., Brogan, R. A., Simms, A. D., Sutton, G., Batin, P. D., et Gale, C. P. (2014). Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. *Age and Ageing*, 43(4), 450-455. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu034>
- Savonitto, S., Morici, N., et De Servi, S. (2014). Update: Acute Coronary Syndromes (VI): Treatment of Acute Coronary Syndromes in the Elderly and in Patients with Comorbidities. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 67(7), 564-73. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.02.008>
- Scott, W. C., Bernstein, S. L., Coble, Y. D., Eisenbrey, A. B., Estes, E. H., Karlan, M. S., ... Schwartzberg, J. G. (1990). American medical association: White paper on elderly health. *Archives of Internal Medicine*, 150(12), 2459-2472.
- Segre, C. A. W., Hueb, W., Garcia, R. M. R., Rezende, P. C., Favarato, D., Strunz, C. M. C., ... Kalil Filho, R. (2015). Troponin in diabetic patients with and without chronic coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15(72), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0051-z>

Seyed, M.S, Prud'Homme, P., Ghachem.A., Lepage,S., Michel Nguyen,M., Tamas Fulop,T. et Khalil,A. (2019). Increased level of high-sensitivity cardiac Troponin T in a geriatric population is determined by comorbidities compared to age. *International Journal of Cardiology: Heart & Vasculture*, 22, 187-191. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.02.015>

Shah, A. S. V., Griffiths, M., Lee, K. K., McAllister, D. A., Hunter, A. L., Ferry, A. V., ... Mills, N. L. (2015). High sensitivity cardiac troponin and the under-diagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ*, 350(7873), 1-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7873>

Simoes, R., Silva, L. M., Cruz, A., Fraga, V. G., de Paula Sabino, A. et Gomes, K. B. (2018). Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: A narrative review. *Biomed Pharmacother.* 107, 989-996. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.035>

Smith, J. (2012). CHRONIC DISEASES RELATED TO AGING AND HEALTH PROMOTION AND DISEASE PREVENTION, Report of the Standing Committee on Health <https://www.ourcommons.ca/Content/Committee/411/HESA/Reports/RP5600467/hesarp08/hesarp08-e.pdf>

Statistique Canada (2012). Quel est l'état de santé des Canadiens?. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/quel-est-l-etat-sante-des-canadiens.html#s3-3>

Statistique Canada (2015). Estimations démographiques annuelles : Canada, provinces et territoires. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/catalogue/91-215-X>

Statistique Canada (2015). Feuilletts d'information de la santé - Les 10 principales causes de décès, 2012. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2015001/article/14296-fra.htm>

Statistique Canada (2015). Perceived barriers to primary care among western Canadians with chronic conditions. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2014004/article/11923-eng.htm>

Thygesen, K., Alpert, J. S. et White, H.D. (2007). Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(22), 2173-2195. <https://europepmc.org/article/med/18036459>

Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R. et White, H. D. (2012). Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Global Heart*, 126(16), 2020-2035. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31826e1058>

Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, ... Wawrzynska L. (2003). Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*, 108(7), 844-848. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2>

Twerenbold, R., Jaffe, A., Reichlin, T., Reiter, M. et Mueller, C. (2012). High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *European Heart Journal*, 33(5), 579-586. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr492>

Van der Laarse, A. (2002). Hypothesis: troponin degradation is one of the factors responsible for deterioration of left ventricular function in heart failure. *Cardiovascular Research*, 56(1), 8-14. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00534-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00534-5)

Virmani, R., Burke, A. P., Willerson, J. T., Farb, A., Narula, J., et Kolodgie, F. D. (2006). The pathology of vulnerable plaque. Dans Virmani, R., Narula, J., Leon, B.M. et Willerson, J.T (dir.), *The Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Strategies for Diagnosis and Management* (p.1-375). Blackwell Publishing.

<https://doi.org/10.1002/9780470987575.ch2>

Wagenknecht, L., Wasserman, B., Chambless, L., Coresh, J., Folsom, A., Mosley, T., ... Wang, J. C., et Bennett, M. (2012). Aging and Atherosclerosis: Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence. *Circulation Research*, 111(2), 245-259. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261388>

Webb, I. G., Yam, S. T., Cooke, R., Aitken, A., Larsen, P. D. et Harding, S. A. (2015). Elevated Baseline Cardiac Troponin Levels in the Elderly – Another Variable to Consider? *Heart, Lung and Circulation*, 24(2), 142-148.

Welsh, R. C., Travers, A., Huynh, T., et Cantor, W. J. (2009). Canadian cardiovascular society perspective: Canadian Cardiovascular Society Working Group: Providing a perspective on the 2007 focused update of the American College of Cardiology and American Heart Association 2004 guidelines for the management of ST elevation myocardial infarction. *Canadian Journal of Cardiology*, 25(1), 25-32. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(09\)70019-4](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(09)70019-4)

White, H. D. (2011). Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *Journal of the American College of Cardiology*, 57(24), 2406-2408. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.029>

Wolff, J. L., Starfield, B. et Anderson, G. (2002). Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Archives of Internal Medicine*, 162(20), 2269-2276.

Wrigley, B. J., Lip, G. Y. H. et Shantsila, E. (2011). The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 13(11), 1161-1171.

Wu, A. H., Apple, F. S., Gibler, W. B., Jesse, R. L., Warshaw, M. M. et Valdes, R. (1999). National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinical Chemistry*, 45(7), 1104-1121.

Yazdanyar, A. et Newman, A. B. (2009). The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. *Clinics in Geriatric Medicine*, 25(4), 1-22.

Zaman, M. J. S., Vrotsou, K., Chu, G. S., May, H. M. et Myint, P. K. (2011). A high incidental rise in cardiac troponin I carries a higher mortality risk in older patients than in those with a diagnosed acute coronary syndrome. *Age and Ageing*, 40(1), 122-125. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq145>

Zeller, T., Ojeda, F., Brunner, F. J., Peitsmeyer, P., Münzel, T., Binder, H., ... Lackner, K. J. (2015). High-sensitivity cardiac troponin I in the general population--defining reference populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(5), 699-706. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0619>

Zethelius B, Johnston N et Venge P. (2006). Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation*, 113(8), 1071-1078. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570762>

Zhang, S.-J., Wang, Q., Cui, Y.-J., Wu, W., Zhao, Q. H., Xu, Y. et Wang, J.-P. (2016). High-sensitivity cardiac troponin T in geriatric inpatients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 65, 111-115. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.03.010>